FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

597

Année 1965. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Albert, François GAUDILLAT

né le 27 septembre 1925 à Barcelone (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA FLUPHENAZINE

Président : Monsieur P. PICHOT, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Albert, François GAUDILLAT

né le 27 septembre 1925 à Barcelone (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA FLUPHENAZINE

Président : Monsieur P. PICHOT, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Laribolsière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique therapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (N.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (C.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0017

A mon Père

A ma Femme

A mon Fils

A Monsieur le Professeur PICHOT

Professeur de Neuro-Psychiatrie

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Michel MONROY

A Monsieur le Docteur Paul NEVEU

A Monsieur le Docteur Jacques de LEYRITZ

A Monsieur le Docteur Jean MORIN

A Monsieur le Docteur René MULLER

A Monsieur le Docteur André BOOG

A Monsieur et Madame Michel AVE

- P L A N -

INTRODUCTION

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

RAPPEL HISTORIQUE

PRESENTATION DU PRODUIT

DONNEES EXTRAITES DES PRINCIPAUX TRAVAUX

DETAIL DE NOTRE EXPERIMENTATION

- Le Cadre
- Les conditions
- Les méthodes
- Résumé de quelques observations
- Interprétation des résultats
- Tableaux et Schémas
- Commentaires des Schémas
- Réflexions sur notre expérience

CONCLUSIONS.

- I N T R O D U C T I O N -

Au cours de cette étude nous avons voulu dresser un bilan de l'activité thérapeutique de la Fluphénazine, d'une part à la lumière des nombreux travaux parus jusqu'à ce jour tant en France qu'à l'étranger, d'autre part en relatant notre expérience propre qui porte sur plus de cent cas de malades, psychotiques pour la plupart, traités dans un service fermé d'Hôpital Psychiatrique.

Avant de présenter le produit avec ses caractéristiques chimiques et pharmacologiques il convient de retracer brièvement l'évolution qui a permis à ce dérivé fluoré et piperaziné de la phénothiazine de voir le jour.

En reprenant la classification du Professeur DELAY, qui parmi les médications psychotropes distingue les psycho analeptiques, les psycho-dysleptiques et les psycholeptiques, c'est parmi ces derniers qu'on trouvera, (à côté des hypnotiques et des tranquillisants) les neuroleptiques caractérisés par des critères bien particuliers tant expérimentaux que cliniques.

Rappelons brièvement ces critères :

C'est d'abord la création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale qui se traduit chez l'animal par une diminution de l'activité locomotrice spontanée et provoquée, par l'inhibition des réflexes conditionnés et par une tendance à la catalepsie, et correspond chez l'homme à l'hypo ou à l'amimie, à une indifférence psychique avec diminution de l'initiative, sans altération toutefois des facultés intellectuelles.

Le second critère est l'efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation, avec tranquillisation de l'aggressivité naturelle ou provoquée de l'animal et chez l'homme efficacité dans les états d'excitation.

En troisième lieu, les neuroleptiques se caractérisent par leur pouvoir de réduction progressive des troubles psychotiques aigüs et chroniques, manifesté par leur antagonisme vis-à-vis des drogues psycho dysleptiques ou hallucinogènes, et en clinique à la fois par leur action anti confusionnelle, anti hallucinatoire, anti délirante, et leur action stimulante dans la schizophrénie.

Quatrièmement, l'administration de neuroleptiques est susceptible de déterminer l'apparition de syndromes extra-pyramidaux et de modifications végétatives.

Enfin l'étude des mécanismes d'action a montré une action prédominante de ces produits au niveau des structures sous corticales, comme paraît l'indiquer l'accumulation diencéphalique des phénothiazines marquées.

Malgré ces critères assez précis les frontières du groupe des neuroleptiques sont parfois peu nettes, en particulier avec les tranquillisants.

D'ailleurs il s'agit d'un groupe chimiquement hétérogène puisqu'il rassemble d'une part la Réserpine et ses dérivés, d'autre part les butyrophénones, enfin les nombreux dérivés de la Phénothiazine.

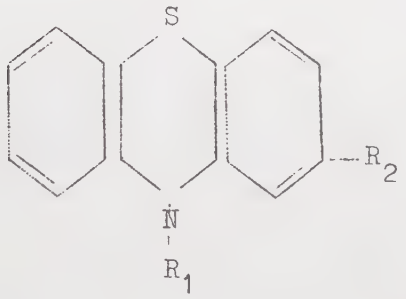
La Réserpine et les alcaloïdes voisins, tirés du Rauwolfia. Serpentina, d'abord utilisés comme hypotenseurs, puis employés en psychiatrie depuis I952, sont moins utilisés actuellement, en partie à cause de leur toxicité non négligeable.

Les butyrophénones; les plus récemment utilisés en pratique psychiatrique et qui connaissent un succès grandissant.

Enfin le groupe très important des dérivés de la Phénothiazine qui comprend le produit qui nous intéresse, le dichlorhydrate de fluphénazine (MODITEN)

La révélation progressive des effets pharmacologiques et cliniques des différents dérivés a permis d'intéressants rapprochements avec la formule chimique.

Les dérivés phénothiaziniques répondent à la formule générale.



Le premier neuroleptique utilisé de cette série fut la Chlorpromazine avec un atome de Chlore en R2 et une chaine aliphatique en R1.

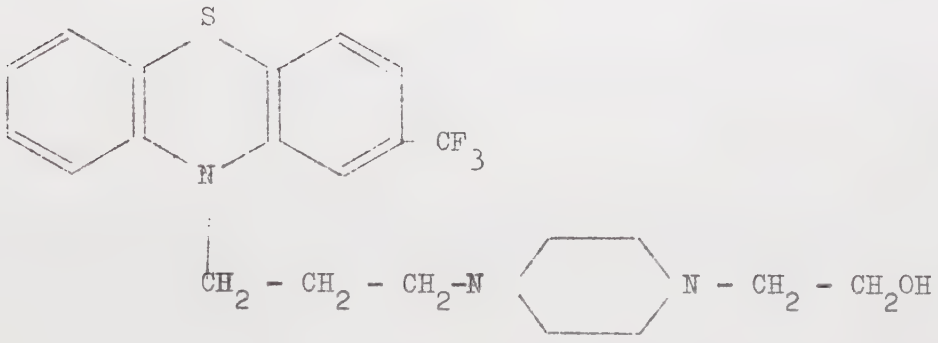
La substitution du radical CF3 à l'atome de chlore donne la trifluprométazine, et réalise une diminution importante des risques d'ictère, d'agranulocytose et de photosensibilisation, ainsi qu'une atténuation du pouvoir sédatif.

L'adjonction d'un noyau pipérazine à la chaîne latérale entraîne une augmentation considérable de l'activité pharmacodynamique à poids égal, une diminution du pouvoir sédatif et une importante diminution des risques d'ictère, d'agranulocytose, de photosensibilisation, de dermatose et de chutes tensionnelles, mais une augmentation nette de la fréquence d'apparition de troubles

neurologiques extra-pyramidaux.

La formule chimique de la fluphénazine (fluorée et pipérazinée) permet de prévoir certaines de ses propriétés.

En outre DELAY rappelle que selon les auteurs américains l'augmentation de longueur de la chaîne latérale doit entraîner un accroissement d'activité par rapport à la tifluopérazine.



Les différences d'activité liées à la formule chimique ont permis à COURVOISIER et LAMBERT une classification des phénothiazines en deux séries :

Celles dites"de gauche" du type levomépromazine plus actives dans les états dépressifs, l'anxiété.
Entraînant peu d'effets secondaires du type excito-moteur et, parkinsonien, mais une tendance à la passivité.
Elles ont de plus une certaine action antialgique.
Chimiquement leur chaîne latérale est ramifiée.

Les phénothiazines dites "de droite", neuroleptiques "majeurs" ou incisifs,

comme la prochlorpémazine.
Ont une action élective dans les états d'agitation, une action anti hallucinatoire et produisent une levée de l'inhibition chez les schizophrènes.
Entraînant peu de somnolence et d'hypotension elles ont tendance à provoquer un syndrome parkinsonien et parfois des crises excitomotrices.

Leur formule chimique comporte une chaîne latérale à noyau pipéraziné.

Par sa formule la fluphénazine appartient à ce dernier groupe.

Par la suite on a rattaché à cette classification des neuroleptiques d'autres familles chimiques, en fonction de critères cliniques.

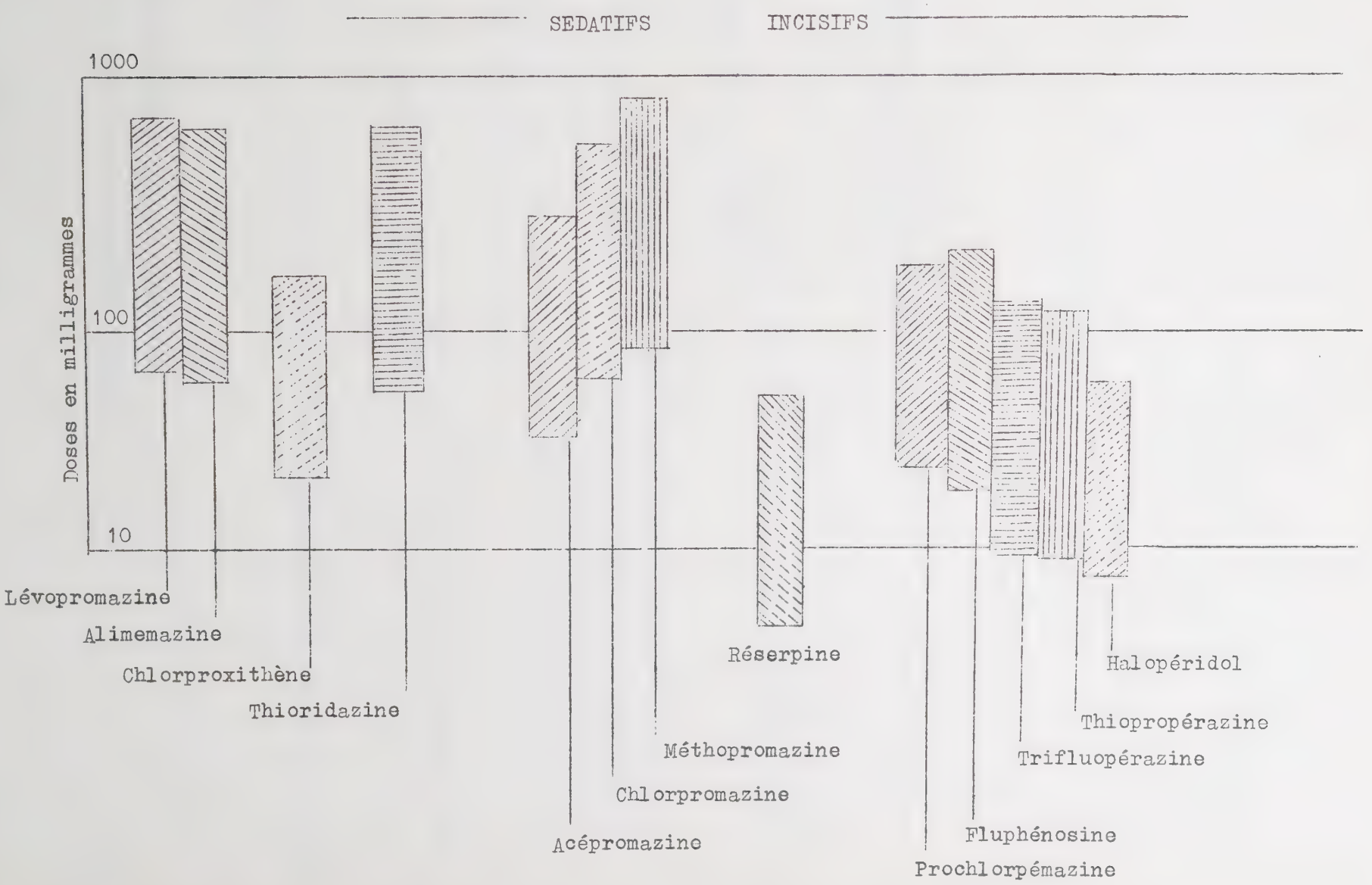
Mais avant d'aborder l'étude des résultats cliniques il nous faut préciser les caractéristiques physiques et pharmacolcgiques du produit.

Le 4.3.2. Trifluorométhyl IO Phénothiazinyl propyl I Pipérazine éthanol - dichlorhydrate, est une poudre cristallisée blanche inodore, Son point de fusion est situé entre 238°5 et 239°5.

Elle est soluble dans l'eau.

Elle est très sensible à la lumière, elle doit être conservée dans l'obscurité.

CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES (D'après Lambert)



- ETUDE PHARMACOLOGIQUE -

DETERMINATION DE LA TOXICITE AIGUE CHEZ LA SOURIS

(d'après le Professeur MERCIER)

La DL 50 par voie intra-péritonéale est voisine de 89 mg/Kg.

La première dose provoquant des troubles du comportement observables est de 0,20 mg/Kg.

Administrée à doses croissantes elle provoque de l'acinésie, de l'hypotonie, de la catatonie, une diminution des réflexes, de l'ataxie locomotrice, de la somnolence, de la dyspnée, puis une suppression des réflexes et un coma léthargique avec dyspnée, secousses cloniques entraînant la mort qui paraît dûe à un arrêt respiratoire.

Le rapport entre la DL 50 et la première dose provoquant des troubles observables est $\frac{89}{0,2} = 465$.

Le rapport entre DL 50 et première dose provoquant la catatonie est $\frac{89}{15} \neq 6$.

DETERMINATION DE LA TOXICITE CHRONIQUE

Elle a été faite par le Professeur LECHAT.

Les rats recevant une dose de 2 mg/Kg par voie digestive sous forme de solution de Trifluméthazine hydrochloride 5 jours par semaine pendant 26 semaines présentèrent des modifications transitoires du comportement et du pelage.

Les rats et les chiens recevant une dose de 4 mg/jour présentèrent une diminution de l'activité motrice, un vieillissement précoce et un arrêt de la courbe de poids. Ces modifications étaient réversibles après arrêt du traitement.

Les numérations globulaires et les formules sanguines pratiquées sur les animaux des divers groupes ne montrèrent pas de modifications significatives. De même les examens macroscopiques et microscopiques des organes (foie, rein, rate) ne montrèrent pas d'altération.

L'administration par voie orale de comprimés terminés de MODITEN à I mg réduits en poudre et mis en suspension, à un lot de rats à la dose de 2 comprimés par Kg et à un lot de lapins à la dose de 1 comprimé par Kg, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines ne montre aucun effet toxique.

DETERMINATION DE L'ACTIVITE NEUROPLEGIQUE

1°) Action exercée sur les réflexes et l'activité spontanée de la souris.

Les animaux sont placés dans des cylindres grillagés inclinés de 45° sur l'horizontale et tournant à la vitesse de 2 tours minute.

Le produit est injecté par voie intra-péritonéale I5 minutes avant le début des observations.

La dose capable de diminuer de 50% l'activité motrice et le pouvoir de gravir une pente et de lutter contre la rotation est de 3 mgr/Kg, soit 30 fois plus faible que la DL 50.

2°) Action exercée sur l'activité motrice spontanée du rat.

Les animaux sont enfermés pendant 24 heures dans une cage grillagée circulaire mobile autour de son axe qu'ils font tourner en se déplaçant; chaque tour dans n'importe quel sens s'inscrit sur un compteur.

Les animaux sont d'abord testés, puis après 4 jours de repos sont replacés dans la cage après administration du produit par voie sous-cutanée.

A la dose de 0,5 mg/Kg l'activité motrice est diminuée de 58%. Elle a presque complètement disparu à la dose de I mg/Kg.

3°) Détermination de l'action catatonisante chez le rat.

L'animal est placé sur une grille verticale, si au bout de I5 secondes il n'a pas modifié sa position le test est positif.

La dose 50 % catatonisante est voisine de 4 mg/Kg.

La dose I00 % catatonisante est de 7 mg/Kg. par voie sous-cutanée.

4°) Action exercée sur les réactions de fuite conditionnée et les réactions émotionnelles chez le rat albinos.

Les rats ont été conditionnés à grimper lors d'un signal sonore à un mât de 50 cm. afin d'éviter un choc électrique douloureux.

La dose déconditionnante chez 50 % des animaux est de I mg/Kg.

La dose I00 % déconditionnante est de I,75 mg/Kg.

A la dose de I,25 mg/Kg. sont supprimés chez 50 % des animaux les réactions anxieuses lors de la période qui s'écoule entre leur introduction dans la cage et le stimulus conditionné.

(soit une légère exophtalmie avec pilo érection, attitude pelotonnée, suppression du comportement normal d'investigation,

attention et regard fixés vers le mât, soit ébauche de fuite avec position érigée sur les pattes postérieures, museau tendu reniflant le mât).

5°) Détermination de l'action potentialisatrice

Potentialisation de l'activité hypnotique du mébubarbital chez la souris.

La dose qui augmente de IOO % la durée du sommeil provoqué par 30 mg/Kg de mébubarbital est de I mg/Kg de Fluphénazine.

6°) Potentialisation de l'activité analgésique de la morphine

(D'après la technique de LESPAGNOL et MERCIER qui consiste à déterminer la température pour laquelle des souris placées dans un bécher de verre chauffé au bain-marie sautent pour échapper à une élévation croissante de la température).

La dose de 0,5 mg/Kg de Fluphénazine qui n'exerce par elle-même aucun effet analgésique augmente de IOO% l'activité analgésique de I,5 mg/Kg de morphine.

DETERMINATION DE L'ACTIVITE TRANQUILLISANTE

1°) Antagonisme à l'égard des troubles provoqués par la morphine

a) Antagonisme à l'égard de la folie morphinique du chat. La Fluphénazine influence peu ce syndrome. Même à la dose de I2 mg/Kg elle n'empêche pas son apparition.

b) Antagonisme à l'égard de l'agitation provoquée par la morphine chez la souris.

La dose provoquant un arrêt total dans 50 % des cas est de 0,75 mg/Kg. La dose provoquant l'arrêt total dans IOO % des

cas est de I,3 mg/Kg.

Le rapport entre la dose provoquant un arrêt total dans 50 % des cas à la DL 50 % est # I20.

La Fluphénazine exerce donc chez la souris une action tranquillisante à des doses 4 fois plus faibles que celles qui diminuent l'activité motrice et les réflexes et 20 fois plus faibles que les doses catatonisantes. La marge de sécurité est excellente.

2°) Antagonisme à l'égard de l'agitation psycho-motrice provoquée par l'amphétamine chez le rat (à la dose de 2 mg/Kg).

La dose supprimant l'agitation est de 0,06 mg/Kg
La Fluphénazine manifeste donc une puissante activité antagoniste de celle de l'amphétamine chez le rat.

Le Professeur MERCIER en conclut que la Fluphénazine déprime davantage la formation réticulée activatrice ascendante du tronc cérébral que l'hypothalamus postérieur.

DETERMINATION DES MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES ET RESPIRATOIRES PROVOQUEES CHEZ LE CHIEN.

La Fluphénazine exerce une action hypotensive surtout manifeste et durable à doses assez fortes (2 à 4 mg/Kg) elle déprime peu la respiration dont la fréquence tend à augmenter pendant la phase d'hypotension; elle exerce une action tachycardisante modérée. Elle est peu adrénolytique, elle est faiblement sympathicolytique et vagolytique.

La comparaison des effets presseurs de la stimulation du nerf splanchnique ou du bout périphérique du pneumogastrique et des injections intraveineuses de médiateurs (Adrénaline - nor adrénaline - acétylcholine) montre que la Fluphénazine est dépourvue de propriétés ganglioplégiques.

ACTION EXERCEE PAR LA FLUPHENAZINE SUR LES ACTIVITES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES SPONTANEE ET LES EXCITABILITES RETICULAIRES ET CORTICALES

La Fluphénazine est une substance synchronisant l'électrogénèse corticale par dépression du système activateur réticulaire, cette dépression n'aboutissant pas à un blocage total.

Elle ne diminue pas l'excitabilité corticale et n'exerce pas d'action anti-convulsivante, elle favoriserait dans une certaine mesure l'apparition de décharges épileptiques spontanées ou réflexes.

ACTION PROTECTRICE VIS-A-VIS DES VOMISSEMENTS PROVOQUES PAR L'APOMORPHINE CHEZ LE CHIEN

La Fluphénazine exerce une action anti émétique puissante puisqu'elle réduit de 30 % le nombre de vomissements à la dose très faible de 0,005 mg par Kg.

" La Fluphénazine est une substance de toxicité moyenne douée de propriétés neuroplégiques et tranquillisantes. Les doses auxquelles ces propriétés sont révélées lors des différents tests sont très inférieures à la DL 50, ce qui confère à cette substance des index de sécurité élevés".

Les travaux de DELAY sur l'animal ont confirmé que la Fluphénazine présente les qualités habituellement reconnues aux neuroleptiques majeurs

L'action sédative de type psycholeptique sans effet hypnotique apparait aux doses de 5 mg/Kg. I.P. chez le rat, aux doses de 5 mg/Kg chez la souris artificiellement agitée par l'administration d'imino-dipropionitrile (Souris I.D.P.N.). Les effets de catalepsie animale apparaîssent à des doses de l'ordre de 5 à 10 mg/Kg chez le rat. Négativisme, passivité et fixité apparaissent à un seuil compris entre 3 et 5 mg/Kg.

o

Après avoir exposé les propriétés et la place actuelle de la Fluphénazine, nous allons indiquer la marche suivie dans notre étude.

Dans une première partie nous résumerons l'essentiel des informations apportées par les travaux publiés à ce jour, ensuite nous exposerons notre expérience personnelle du produit en l'illustrant de tableaux récapitulatifs et de schémas.

o

- RAPPEL HISTORIQUE -

La Fluphénazine a été utilisée à partir de I958 aux Etats-Unis comme tranquillisant à des doses de I à 5 mg dans le traitement des états d'anxiété et des troubles psychosomatiques et à des doses plus fortes de l'ordre de 5 à I5 mg par jour comme correcteur du comportement chez des malades psychotiques.

La fréquence d'effets secondaires neurologiques de type extra-pyramidal provoquée par le produit utilisé sans correcteurs confirma les études préalables, en particulier celle de CAHN sur les sujets normaux.

Le produit fut utilisé tout d'abord en France comme tranquillisant, de même qu'en Angleterre et en Italie.

En France certains expérimentateurs (GAYRAL et FOUKS) se basant sur les propriétés pharmacologiques du produit et sa faible toxicité recommandaient son utilisation comme neuroleptique chez des malades mentaux à des doses beaucoup plus fortes, atteignant I00 et I50 mg par jour (FOUKS).

Des comprimés à 5 mg apparurent alors, ils furent bientôt insuffisants, et des comprimés à 25 et à 50 mg sont à leur tour utilisés ainsi qu'une solution à 4 °/$_{oo}$.

A partir d'Octobre I963 l'utilisation de la Fluphénazine à hautes doses comme neuroleptique se généralise en France.

- PRESENTATION DU PRODUIT -

En France actuellement les principales formes d'administration du produit sont sous l'appellation de "MODITEN" du laboratoire SQUIBB.

Les comprimés à 1 et 2 mg, surtout utilisés comme tranquillisants dans l'anxiété.

Les comprimés à 5 mg, pour les doses majeures en traitement ambulatoire surtout.

Les comprimés à 25 et 50 mg, utilisés en milieu hospitalier pour les traitements à posologie plus élevée.

Une solution à 4 pour mille qui convient aux posologies faibles ou majeures.

La Fluphénazine est également commercialisée en France sous forme de SEVINOL.

A l'étranger, en particulier U.S.A., Australie, Allemagne, la Fluphénazine a été employée sous d'autres appellations : PROLIXIN - PERMITIL - SIQUALINE - ANATENSOL - et OMCA.

Des formes injectables en particulier par la voie intraveineuse et des formes administrables par voie rectale ont été utilisées au cours de l'expérimentation par certains auteurs et abandonnées depuis.

- DONNEES EXTRAITES DES PRINCIPAUX TRAVAUX PUBLIES -

Nous avons fait figurer à la fin de ce travail les références d'une centraine de publications ayant pour sujet principal le produit qui nous intéresse.

Nous avons retenu pour l'analyse environ 70 d'entre elles, dont près de la moitié sont étrangères, surtout américaines. Il serait fastidieux de faire un résumé même succinct de chacune, aussi nous contenterons-nous de rappeler sans citations les notions que l'on trouve chez la plupart des auteurs et n'insisterons-nous que sur certains détails originaux cités.

Nous rappellerons successivement :

- les dates des premières publications
- ensuite les caractéristiques des populations traitées, selon l'âge et selon la nature des troubles en précisant les indications retenues
- nous aborderons ensuite la question des effets secondaires (somatiques - biologiques neurologiques) et l'appréciation par les auteurs de la tolérance du produit.
- enfin, nous ferons un rapide survol des résultats obtenus dans les différentes indications et indiquerons les symptômes que les auteurs jugent les plus favorablement influencés.

LES PREMIERES PUBLICATIONS

Ont vu le jour aux Etats-Unis en I959, faisant état de l'utilisation de la Fluphénazine depuis I958 (AYD, FREED, DARLING, NISWANDER et KARACAN).
En France, parmi les premiers travaux, il faut citer ceux de COIRAULT, GAYRAL et FOUKS qui ont pratiqué l'expertise du produit.

LES MALADES TRAITES

La plupart des travaux publiés font état de l'emploi de la Fluphénazine chez l'adulte. Cependant, parmi les auteurs l'ayant employée chez l'enfant, on peut citer AYD, GRAY (I960) LA VECK chez les enfants arriérés avec troubles du comportement, FRAZER en Angleterre, Laura MORROW, Madame NICAISE GOURDET et LANG et DUCAMP en France.

Chez l'adulte, une grande partie des études portent sur des malades hospitalisés. Cependant certains travaux, en particulier américains, font état de résultats en cures ambulatoires (TAYLOR, GOLDMAN (I959), Laura MORROW (I96I et I964), GRAY, BODI (I96I) SKLAR et MAC DONALD en Angleterre et NEHLIL en France).

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles peuvent se répartir schématiquement en trois groupes.
D'abord les tableaux cliniques dominés par l'anxiété.
On sait que c'était la première indication du produit. Elle est restée la principale dans les pays anglo-saxons. On a même utilisé le produit en préanesthésie (LEAR I96I).

En France, l'anxiété comme principale indication, fut retenue dans les premiers travaux (COIRAULT).

Le deuxième groupe est constitué par les états psycho-somatiques
Il est surtout bien représenté dans les travaux anglo-saxons. On a traité ainsi

céphalées, crises d'asthme, hypertension, état de tension prémenstruelle, des indications particulières sont dûes aux propriétés anti émétiques de la Fluphénazine permettant de traiter vomissements de la grossesse et post-opératoires (GRAY I960).

C'est dans le troisième groupe d'indications que les auteurs français ont situé l'essentiel de leurs travaux :

Il s'agit du traitement des psychotiques.

Il faut toutefois signaler que les travaux américains mentionnent souvent l'emploi du produit dans ces mêmes indications, mais il semble que l'intention thérapeutique soit au départ différente et que ces auteurs recherchaient moins une résolution complète de la psychose qu'une facilitation du contact améliorant les interrelations des malades hospitalisés et rendant possible la psychothérapie. On retrouve mentionné dans ces travaux américains certaines caractéristiques du produit comme son action anti-hallucinatoire (HANKOFF I960 - KRUSE I96I) l'effet desinhibiteur dans les schizophrénies, une sédation dans les états d'agitation. HOLT insiste sur cette action disant que le trait le plus frappant du traitement était d'une part, l'action sédative sur les malades agressifs et hyper actifs et d'autre part, son action stimulante sur les malades passifs, inactifs, léthargiques. Il faudrait citer une grande partie des travaux américains mais il est important de préciser que les doses employées restaient assez faibles inférieures à 50 ou 60 mg et que ce produit était souvent utilisé, aux mêmes titres que d'autres neuroleptiques d'ailleurs, comme un appoint dans une perspective thérapeutique plus vaste.

Les essais pratiqués en France furent au contraire assez rapidement réalisés dans une perspective différente et qui s'est révélée particulièrement féconde.

C'est par l'augmentation des doses, rendue possible par une bonne tolérance, qu'on fit de la Fluphénazine un produit d'attaque dans les psychoses. C'est ainsi qu'on peut lire dans une communication de DELAY en I963

" La fluphénazine apparaît comme la plus sédative des phénothiazines pipérazinés

dont elle possède cependant les qualités désinhibitrices"

et plus loin :

" l'activité délirante et hallucinatoire réagit favorablement et de façon généralement précoce ainsi que les phénomènes d'excitation".

Rappelons les principales indications retenues dans cette optique.

En premier lieu les états d'excitation, en particulier maniaques, ensuite les bouffées délirantes et psychoses hallucinatoires aiguës. Une indication capitale est le groupe des schizophrénies traitées par la plupart des auteurs. Dans le groupe des délires chroniques, la psychose hallucinatoire est traitée plus fréquemment que les délires interprétatifs. Les états dépressifs mélancolies (vraie ou d'involution). Les états psychonévrotiques sont encore fréquemment mentionnés. Les troubles du caractère chez les malades hospitalisés, épileptiques ou non, constituent une indication très souvent retenue. On note la très faible proportion d'états confusionnels et confuso-oniriques et surtout des états d'affaiblissement intellectuel.

Un mot à propos des indications retenues aux Etats-Unis. Contentons-nous d'en citer quelques unes notées au hasard des publications, sans les traduire pour éviter toute équivoque : Schizophrénic psychoses, Manic depressive psychoses, Mental defficiency with psychosis, Chronic brain syndromes, Senile psychoses Psychoneurotic d sorders, Involutional psychoses, Paranoid condition, Cerebral psychosis, Psychosis with epilepsy - Adjustement réactions of late life, etc...

Chez l'enfant il semble que les troubles du caractère, l'angoisse et ses réactions secondaires, l'impulsivité, l'instabilité, les réactions coléreuses, certaines perversions instinctives, l'énurésie, aient retenu l'attention des thérapeutes, mais on note aussi d'autres cas traités, encoprésie, tics de la bouche, frayeurs nocturnes, bégaiement, par exemple.

POSOLOGIE

Il est curieux de constater qu'un même produit puisse être prescrit à la satisfaction des thérapeutes sur une échelle variant de une à mille fois la dose. C'est pourtant le cas pratiquement de la Fluphénazine puisque l'on va de un demi milligramme à cinq cents milligrammes dans des indications différentes, il est vrai, mais ayant des points communs.

Ce serait déjà en faveur d'une bonne tolérance du produit, mais nous y reviendrons.

Une partie des auteurs, anglo-saxons surtout, et les premiers utilisateurs français utilisaient des doses inférieures à 5 milligrammes Par exemple AYD en I958, emploie des doses d'attaque de I à 8 mg, sans adjoindre de correcteurs, il faut le dire, et observe de nombreux effets secondaires; il emploie ensuite des doses de I à 5 mg chez des séniles, ainsi que dans les troubles psycho-somatiques et monte jusqu'à 20 mg dans les états maniaques, avec correcteurs cette fois. Déjà DENZEL en I96I, chez les malades psychotiques emploie des doses de 60 à 120 mg. Enfin, certains auteurs français, emploient presque systématiquement des doses élevées. FOUKS dès I96I, préconise l'emploi de doses dépassant I00 mg, en I964, il fait état de 600 mg par jour dans certains cas. MORIN cite les mêmes chiffres dans sa thèse. Il semble que la dose moyenne administrée actuellement par la majorité des auteurs français chez les psychotiques soit extrêmement variable en fonction de l'indication et de la tolérance, mais se situe pourtant entre 50 et 200 milligrammes.

Les doses administrées à titre de tranquillisants sont nettement inférieures (moins de 5 mg le plus souvent)

A titre d'exemples LAINE en I964, fait état de prescriptions de 300 à 500 mg dans les états maniaques - de 200 à 300 mg dans les bouffées délirantes - de I00 à 200 mg ou plus dans les schizophrénies et délires chroniques de 30 à 60 mg dans la mélancolie à l'exception de la mélancolie d'involution (15 à 25 mg) - enfin des doses de I à 3 mg dans les états névrotiques.

Les doses d'entretien sont plus faibles, le plus souvent de l'ordre de quelques dizaines de milligrammes.

Chez l'enfant, LANG emploie des doses de 1 à 5 mg (I964), Mme NICAISE GOURDET de 3 à 20 mg (I963).

MISE EN ROUTE - ATTAQUE - ENTRETIEN DU TRAITEMENT

Il existe des divergences chez différents auteurs quant à la nécessité d'une installation progressive du traitement, la durée du traitement d'attaque habituel et les modalités de diminution ou d'interruption

Il est évident que la tolérance individuelle est un facteur décisif dans l'appréciation de l'opportunité d'augmenter les doses. Cette tolérance est souvent fonction des doses employées et de l'utilisation des correcteurs. Il s'est produit également une évolution dans le temps. Les premiers expérimentateurs américains préconisaient de faibles doses augmentées progressivement, les réduisant encore en cas d'intolérance (AYD, RETZNIKOFF). Par la suite, forts d'une certaine expérience, les auteurs ont pu proposer une posologie d'emblée plus élevée permise par l'adjonction des correcteurs et le peu de gravité des effets secondaires.

Actuellement, en France, on voit fréquemment commencer le traitement entre 50 et I00 mgr, augmenter avec des paliers de quelques jours de quelques dizaines de milligrammes à la fois, pour atteindre la dose maximum.

Certains administrent d'emblée la dose maximum, plusieurs centaines de milligrammes parfois.

Pour la durée du traitement d'attaque, il ne semble pas exister de codification stricte non plus. Toutefois les auteurs s'accordent à dire que la diminution doit être progressive, des rechutes fréquentes et graves, survenant lorsque celle-ci est brutale.

Les doses d'entretien sont aussi l'objet de controverse, mais

là encore, il semble que la prescription doive être poursuivie sans interruption brutale. Laura MORROW dans une publication récente cite le cas de malades psychotiques traités depuis deux à quatre ans par des doses de I à IO mg et dont les troubles récidivent à chaque interruption du traitement.

LES ASSOCIATIONS

Elles ont été pratiquées de façon systématique par certains auteurs. Elles concernent surtout les correcteurs des troubles extra-pyramidaux Les plus fréquemment employés sont le Trihexyphenidyl, l'Orphenadrine ou le Biperiden ou Akineton, mais également les anti dépresseurs et surtout d'autres neuroleptiques comme la Chlorpromazine (GAYRAL), la Prométhazine (FOUKS), les Butyro phenones, la Réserpine. Les phénothiazines "de gauche" sont électivement retenus par de nombreux auteurs, en particulier la thioridazine. On mentionne aussi l'association avec la sismothérapie et la cure de Sakel.

SCHNETZLER et ses collaborateurs, dans des publications récentes, font état de leur expérience de plusieurs associations en particulier avec la Thioridazine et la triple association Thiopropérazine, Thioridazine, fluphénazine.
Ils écrivent notamment :

" Nous avons toujours constaté la raréfaction du Parkinsonisme, la quasi disparition des accidents excito-moteurs précoces et des intolérances végétatives et mentales encore que la prudence soit toujours nécessaire chez les malades âgés".

et ils poursuivent :

" Ces associations de plus couvrent l'ensemble de la symptomatologie des psychoses aiguës ou chroniques à l'exception de la dépression. Le produit "de gauche" anxiolytique et sédatif complète l'action désinhibitrice et anti-psychotique du dérivé de droite qui persiste malgré l'absence de signes extra-pyramidaux".

Ils insistent par ailleurs sur la réduction de doses de Flu-

phénazine rendue possible par l'association (en moyenne 80 mg dans le cas d'association double en traitement d'attaque - moins de 30 mg dans le cas d'association triple).

LES EFFETS SECONDAIRES

Ceux-ci ont été particulièrement bien étudiés chez presque tous les auteurs Américains et Français.

Ceux qui dominent le tableau sont les effets neurologiques extra-pyramidaux. Nous les mentionnerons d'abord pour citer ensuite les conséquences possibles du traitement sur le plan biologique, certaines manifestations d'intolérance plus rares, enfin les incidences sur l'électroencéphalogramme. Il faut se garder d'utiliser de façon synonyme les termes d'effets secondaires et intolérance. On sait que la survenue de signes extra-pyramidaux est considérée comme un test d'efficacité, mais il est difficile, dans la pratique de ne pas les considérer comme une réaction d'intolérance obligeant parfois à modifier le traitement lorsqu'ils atteignent une certaine intensité.

Nous mentionnerons rapidement les principaux signes retrouvés qu'on peut grouper (en ce qui concerne les signes neurologiques) en différents syndromes akinétchypertonique et dyskinétique sans oublier l'akathisie-tasikinésie.

Citons donc d'une part la raideur pouvant aller jusqu'à la catatonie, l'hypertonie réalisant une contracture généralisée, les tremblements les troubles de la parole, les troubles de l'accomodation, la diminution de l'activité volontaire et automatique, la micrographie, symptômes d'apparition fréquente Ensuite les fourmillements, impression de vibration profonde, et l'akathisie et tasikinésie, les balancements lents du corps. Puis les myoclonies, crises oculogyres, les dystonies cervicales, avec torsion conjuguées de la tête et du tronc, les dyskinésies buccales, faciales et pharyngées, troubles survenant parfois au cours d'une crise excito-motrice avec anxiété.

Tous ces signes ont été retrouvés par une grande partie des auteurs américains et français; nous verrons plus loin avec quelle fréquence De plus il faut citer le syndrome végétatif et cardio-vasculaire (tachycardie, hypotension, bradycardie, hypothermie, hypersalivation, prise de poids).

A ces signes s'ajoutent toute la série des modifications de la vigilance sur lesquelles les auteurs ont beaucoup insisté : somnolence ou insomnie, sensation de faiblesse ou fatigue, céphalées, troubles de l'attention.

Enfin, on a cité des perturbations endocriniennes galactorrhée et amenorrhée, des troubles digestifs (anorexie, constipation, nausées) et on a même mentionné des troubles du tact (GRAY et DENZEL).

La TOLERANCE BIOLOGIQUE a été abondamment étudiée. La plupart des auteurs s'accordent à la trouver excellente pourtant on a signalé rarement des cas de leucopénie (RETZNIKOFF, KRUSE)

BAILEY a mentionné une légère élévation de l'urée sanguine chez IO malades, mais il est en désaccord sur ce point avec la majorité des auteurs

Un mot maintenant des effets sur l'électroencéphalogramme.

Pour juger des modifications que peut apporter l'imprégnation par la Fluphénazine dans les tracés électroencéphalographiques nous nous en rapporterons à l'étude qui a été faite par POIRE et GERARDIN sur un groupe de malades soumis à des doses de 40 milligrammes au départ et augmentés progressivement jusqu'à un maximum de 80 milligrammes.

Des tracés furent pris antérieurement à l'administration de Fluphénazine, puis les 3°, 5°, IO°, 20° et 30° jours du traitement. De nouveaux tracés furent faits au bout de deux, trois, quatre, cinq et six mois. Les auteurs ont observé, d'abord un ralentissement, une accentuation et parfois une diminution de la réactivité du rythme de fond, ainsi que des signes de baisse de vigilance discrets; secondairement une lente tendance au retour du rythme

alpha pré thérapeutique et l'apparition inconstante d'activités rapides de bas voltage.

Chez plusieurs autres auteurs l'étude de l'E.E.G. ne montre pas de modifications notables.

FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES

Il est difficile de parler de fréquence sans mentionner les doses employées, l'adjonction systématique ou non de médicaments correcteurs Citons pourtant quelques chiffres.

Dans les travaux américains AYD faisant une étude globale sur les effets secondaires des phénothiazines, étude portant sur 3.000 malades, retient pour la Fluphénazine 52 % d'apparition d'effets extra-pyramidaux à des doses ne dépassant pas 20 mg sans employer de correcteurs au départ.

KRUSE traitant 40 malades en 1961 avec des doses inférieures à 40 mg obtient des réactions extra-pyramidales chez 26 d'entre eux.

En France, DELAY mentionne que sans correcteurs la Fluphénazine provoque dans un quart des cas environ des manifestations extra-pyramidales transitoires.

En ce qui concerne les doses faibles, COIRAULT fait état de prescriptions inférieures à 5 mg pour éviter ces effets et constate qu'ils n'apparaissent pas à ces doses après plusieurs semaines de traitement (1962).

GAYRAL utilisant des doses plus élevées (3 à 40 mg) ne constate au contraire l'absence de tout syndrome neuroleptique que dans 16 cas sur 77 malades traités.

En ce qui concerne les doses élevées (200 à 300 mg et plus), il semble qu'actuellement la majorité des auteurs qui les emploient utilisent les correcteurs de façon systématique et préventive et qu'ils se trouvent d'accord

pour dire que faute de cette association les effets secondaires sont assez fréquents mais pas forcément plus importants qu'à doses plus faibles.

Existe-t-il une posologie qui corresponde à une survenue moindre d'effets secondaires ?

Si c'est le cas elle paraît être essentiellement individuelle Pourtant FOUKS a pu écrire "Le Moditen est souvent mieux toléré à fortes doses qu'à doses petites ou moyennes".

On voit par cette revue rapide qu'il est impossible de comparer les statistiques publiées, les conditions de travail étant trop différentes. Mieux vaut tenter de préciser les facteurs qui ont paru influer sur le taux d'apparition des effets secondaires.

Après la dose dont nous avons parlé, la durée de traitement:

Incidence de la durée -

L'apparition des effets secondaires est souvent précoce, dès les premiers jours, voire quelques heures après le début du traitement. Mais leur installation progressive est également fréquente et peut être au maximum après plusieurs mois ou encore répartie en deux périodes : celle des incidents précoces et celle du troisième mois (GOLDMAN).

Influence du sexe - Autre facteur paraissant influent: LE SEXE.

C'est ainsi que AYD note une plus grande fréquence des troubles extra-pyramidaux chez la femme que chez l'homme. Sur près de I.500 malades traités par différentes phénothiazine et présentant de tels effets, 63 % sont des femmes.

D'après lui, l'akathisie et le parkinsonisme surviennent deux fois plus souvent chez les femmes, mais la dyskinésie est deux fois plus fréquente chez les hommes.

Incidence de l'âge -

L'âge des malades traités intervient peut-être dans la fréquence des effets secondaires et c'est encore aux travaux de AYD qu'on peut se référer pour des statistiques portant sur un nombre important de malades dot concernant les effets extra-pyramidaux exclusivement.

En fait, les utilisateurs actuels semblent d'accord pour préconiser l'emploi de doses faibles chez les vieillards et redouter particulièrement leur intolérance.

Chez l'enfant, l'emploi de doses faibles est préconisé par les auteurs, mais des effets secondaires sont cependant décrits qui ne paraissent pas avoir d'originalité réelle par rapport à ceux observés chez l'adulte.

REFLEXIONS SUR LES RESULTATS

On peut déjà prévoir une partie des résultats obtenus d'après les indications les plus souvent retenues par les expérimentateurs.

L'appréciation objective de l'effet thérapeutique d'un médicament est toujours extrêmement difficile et ceci pour une double raison, d'une part la nécessité d'employer le même vocabulaire, d'autre part d'éliminer l'effet placebo.

C'est pourquoi certains auteurs ont voulu confirmer leurs résultats en utilisant des placebos, par exemple HOWELL, BROWN et BEAGHLER.

De même, pour les examens cliniques, plusieurs échelles de comportement ont été employées aux U.S.A. (M.A.C.C., M.S.R.P.P. par KURLAND). et en France (WITTENBORN par DELAY).

Dans les résultats preprement dits, il faut séparer les indications du tranquillisant et celles du neuroleptique majeur. Administré à faibles doses la Fluphénazine a gardé sa place dans le traitement de l'anxiété et des troubles psychosomatiques. Utilisé comme neuroleptique, les résultats globaux sont pour la grande majorité des auteurs satisfaisants ou très satisfaisants. On n'en citera que quelques uns mais les chiffres ne peuvent être retenus. qu'à titre indicatif et aucunement comparés, car les critères retenus pour l'amélioration ne sont pas partout les mêmes.

KRUSE traite quarante femmes schizophrènes qui présentent des hallucinations et sont des chroniques; il note vingt trois améliorations dont seize bonnes.

Laura MORROW chez des psychotiques utilise la Fluphénazine comme traitement d'appoint et note dix sept résultats excellents sur trente six améliorations.

DARLING lui, mentionne 76 % d'améliorations à des degrés divers. Il estime le produit vingt cinq fois plus actif à dose égale que la Chlorpro-

mazine.

NISWANDER note 44 % d'améliorations surtout chez les schizophrènes catoniques.

En France, DELAY note plus de trois quarts de cas influencés par le traitement dont 50 % de résultats excellents et bons et 36 % de résultats faibles.

GAYRAL, sur trente cinq cas, mentionne vingt huit bons résultats.

SCHNETZLER note soixante deux améliorations sur quatre-vingt-huit cas.

On voit que les appréciations varient largement mais dans l'ensemble dépassent nettement 50 % et atteignent près des trois quarts des malades si l'on tient compte des cas partiellement améliorés.

D E T A I L S
DE
NOTRE EXPERIMENTATION

- I N T R O D U C T I O N -

Nous envisagerons successivement :

- le cadre dans lequel cette expérimentation s'est déroulée
- les conditions dans lesquelles le produit a été administré
- enfin les méthodes utilisées pour l'observation, la collecte des resultats et leur traitement.

- Dans un deuxième temps nous présenterons quelques observations particulièrement typiques.
- Ensuite nous ouvrirons un chapitre pour traiter des résultats globaux obtenus par syndromes traités.
- Ensuite sur les symptômes cibles
- Enfin à propos de la tolérance

- Dans un dernier temps nous mentionnerons quelques réflexions suscitées par ce travail, tant sur les méthodes employées, que sur les corrélations que nous avons pu essayer d'établir entre divers résultats obtenus.

o

- LE CADRE DE L' EXPERIENCE -

Il est important de rappeler le cadre car il est susceptible d'avoir une influence non négligeable sur les résultats obtenus.

Il s'agit d'un service fermé d'Hôpital Psychiatrique Départemental, Service d'Hommes qui compte plus de 300 places et connait un fort mouvement de malades, puisque près de 800 admissions y sont pratiquées chaque année.

Il s'agit dônc d'un service encombré où la durée des séjours est extrêmement courte pour certains malades qui sortent dès amélioration, mais il existe bien sûr une certaine proportion de malades chroniques qui sont internés depuis parfois plusieurs années et ont résisté jusqu'ici à tous les traitements entrepris, qu'ils soient médicamenteux ou psychothérapiques.

Dans ce cadre, plus de 100 malades ont été traités pendant une durée allant de un à huit mois.

Les statistiques ont été établies sur les chiffre de 100 malades exactement, ce qui permet une vérification rapide des pourcentages de guérison, sans extrapoler à partir de chiffres trop faibles de population.

Il est bon de mentionner la physionomie du service.

L'expérimentation sur le MODITEN était entreprise parallèlement dans deux pavillons à caractère fort différent. D'une part, un bâtiment à

trois étages, d'aspect archaïque, groupant près de 200 malades et comprenant trois unités de soins superposées.

Il faut mentionner que les malades les plus difficiles et parfois une forte proportion de chroniques étaient groupés dans ce bâtiment.

D'autre part, le traitement fut appliqué à la même date dans un pavillon d'aspect différent, beaucoup plus moderne, ne groupant que 100 malades et connaissant un mouvement plus important avec une proportion de malades chroniques moindre.

Dans le premier cas, la forte proportion des chroniques limitait le mouvements et les malades, plus nombreux, étaient vus moins souvent par le thérapeute.

Dans le second cas, le mouvement du pavillon était plus important, les contacts avec le médecin plus fréquents.

Les deux pavillons de traitement étaient dirigés respectivement par le Médecin-Chef et le Médecin-Assistant du service, les contacts étant suffisamment fréquents pour que le choix des indications, l'éventail des doses, les modalités de traitement, ainsi que les méthodes d'observation ne soient pas trop différents.

La population des malades traités (plus de 100 cas) était d'origine principalement de la partie nord du Département plus industrielle, à laquelle s'ajoutait une faible proportion de ruraux venant du sud du département. En général le niveau social était assez bas, avec une très forte majorité de manoeuvres, une certaine proportion d'étrangers, plus importante que dans des régions moins industrialisées, caractérisant cette population.

Les indications retenues ont été extrêmement variées. C'est ainsi qu'on a pu traiter des troubles du caractère, en particulier chez les épileptiques, des états d'excitation maniaque ou non, des cas de schizophrénie en assez grand nombre (un certain nombre de ces malades étaient des sujets qui

avaient résisté à tous les traitements entrepris jusqu'alors et qui étaient enfoncés dans la chronicité). On a soigné également des syndromes hallucinatoires et des syndromes délirants variés mais non systématisés. Un certain nombre de cas de délires chroniques systématisés a été traité, on le verra, sans grand succès. Au cours d'états démentiels, on a cherché à réduire la turbulence principalement sans viser à une restauration importante des fonctions intellectuelles. Enfin des états dépressifs ont bénéficié également d'une prescription de MODITEN, étant donné les résultats favorables enregistrés par certains auteurs.

La durée des traitements a varié de quelques jours à plus de huit mois.

La posologie s'est étalée entre quelques dizaines de milligrammes et trois cents milligrammes et plus.

On trouvera dans les tableaux joints, le détail des doses employées.

La forme "comprimés" a été exclusivement employée, sous forme de comprimés à 2 - 5 - 25 et 50 milligrammes.

Les correcteurs des troubles extra-pyramidaux, du type ARTANE ou DISIPAL, ont été utilisés systématiquement.

Certaines associations ont été pratiquées, en particulier avec la Thioridazine, sur un certain nombre de cas et exceptionnellement avec d'autres neuroleptiques ou anti-dépresseurs.

On trouvera également dans les tableaux l'incidence de ces associations sur les résultats.

La surveillance du traitement s'est effectuée sur le plan biologique, sur le plan somatique en général, sur le plan neurologique et neuro-végétatif, enfin sur le plan psychiatrique proprement dit, en observant en particulier les incidences du traitement sur une série de symptômes retenus à l'avance comme étant les plus fréquents.

L'âge des malades s'étalait de moins de vingt ans à plus de soixante dix ans. Nous n'avons pas traité d'enfants.

Rappelons qu'il s'agissait exclusivement de malades du sexe masculin.

L'ancienneté de la maladie variait de quelques jours à plusieurs années. Ceci n'a pas été sans avoir une grosse influence sur les résultats, comme on pouvait le prévoir.

Disons maintenant un mot des méthodes particulières de travail et d'observation utilisées pour cette étude.

L'étude était basée sur le principe de deux expérimentations parallèles dans deux pavillons voisins mais différents, travaillant dans des conditions assez différentes mais avec les mêmes méthodes d'observation.

Pour ce faire, les critères retenus avaient été rassemblés sur une liste en forme de questionnaire qui était remplie pour chaque malade. Ce questionnaire portait sur une centaine de points différents environ, allant des considérations de posologie, âge, durée du traitement, jusqu'aux constatations cliniques avec le détail des symptômes et les améliorations correspondantes observées.

Les données recueillies étaient au fur et à mesure enregistrées sur des fiches perforées à double perforation marginale, chacun des points observés étant affectés d'un numéro de code.

Le traitement terminé, par la sortie du malade ou par l'interruption en cas d'échec, la fiche était mise de côté.

Les buts recherchés par cette méthode dont on verra plus loin les résultats, étaient de parvenir à une certaine objectivité, grâce à l'utilisation de critères communs. D'autre part, on cherchait à mettre en évidence, au moyen des deux expériences parallèles l'incidence des conditions de traitement

étrangères à la nature du produit, et à sa posologie employée. Ceci est bien sûr un lieu commun mais il s'avère que l'analyse des résultats confirme, de façon assez démonstrative, ce fait pour qu'il mérite d'être signalé une fois de plus.

Les difficultés dans l'application de cette méthode résidèrent principalement dans le choix des critères retenus pour l'appréciation des résultats cliniques. La part de l'appréciation subjective reste beaucoup trop importante et l'utilisation d'échelles de comportement aurait été utile pour introduire plus d'objectivité dans l'appréciation de certains symptômes.

Le très gros avantage de l'utilisation des fiches perforées fut la possibilité de collationner très rapidement les résultats et d'établir des correspondances entre deux séries de variables ou davantage. Ces correspondances qui ne sont pas des corrélations véritables au sens statistique du terme, n'en sont pas point fort instructives et leur facilité de recherche permet de les multiplier et de donner une meilleure image de la façon dont l'expérience s'est déroulée.

Enfin, bien que l'étude ait portée sur plus de cent malades, nous avons retenu seulement cent dossiers analysés de cette façon. Il est en effet important de disposer d'un nombre suffisant de malades pour permettre une étude statistique même élémentaire; de plus, le chiffre de 100 était assez commode puisqu'il permettait de présenter les résultats de façon parlante.

- QUELQUES OBSERVATIONS CARACTERISTIQUES -

OBSERVATION N° 7

M. S... Claude, 20 ans, entré le 5 Juin I964 venant du service ouvert où il avait été admis le 21 Avril.

Il semble que le malade ait été adressé pour un état dépressif réactionnel à des ennuis dans son travail (ses collègues auraient voulu l'évincer, d'après lui). On notait antérieurement une première dépression qui avait été traitée de façon ambulatoire par le MELLERIL; puis il avait fait une rechute traitée deux mois avant l'admission par NARDELZINE - EQUANIL et PHENERGAN. A ce moment il se sentait sans volonté, aboulique, ne parlait pas, ne supportait pas le bruit, ne pouvait dormir. Il employait un langage bizarre avec des néologismes, ne se sentait pas à l'aise dans ses évolutions et ressentait comme une force mystérieuse qui lui donnait l'impression de planer. On notait également dans les antécédents un traumatisme crânien qui n'avait pas entraîné de coma, semble-t-il.

Peu de temps après son admission au service ouvert, le malade déclare :"Je n'étais plus moi, j'ai perdu les moyens que j'avais auparavant ". Il évoque les épisodes de son histoire : il a fait I8 mois de service militaire par devancement d'appel, qui se sont passés normalement au début et c'est à la fin de ce service militaire que les troubles ont commencé avec indifférence, passivité, sensations d'échec et d'inefficacité, repli sur lui-même, sensations de dispersion, difficultés et ralentissement dans l'action. Le malade dit :"J'avais l'impression de rentrer en moi-même, alors qu'à certaines périodes les gestes étaient accomplis comme étrangers, automatiques. J'avais une impression de court-

circuit. De plus, j'étais fortement irritable et les contacts avec mon entourage devenaient extrêmement difficiles."

Dans le courant de son séjour au service ouvert qui a duré du 21 avril au 6 juin, le malade se sentait déprimé, frustré; ayant commencé à s'occuper, il cessa par la suite. Il ne se sentait à l'aise nulle part; il déclarait "je ne me sens à l'aise nulle part, je n'ai plus d'intimité, je vois les choses que les autres ne voient pas." On notait un certain flou de la pensée, une ambivalence:"Je dors et je ne dors pas, tout est renversé"; des barrages :"J'ai l'impression que... (silence)". On notait également des sourires discordants. Le malade se plaint "je vois les choses et je les analyse, je suis très lucide, tellement lucide que je ne vois plus rien, il y a des choses que je fais par instinct et qui sont bouchées, comme une barrière qui me sépare d'un monde environnant. Ecrire ? Je commence, au départ il y a une idée puis plus rien". Le malade accompagnait ces propos de soupirs, bizarreries gestuelles, mimiques de perplexité.

Vers le 6 mai, commencèrent des troubles plus graves du comportement : le malade se promène dans le service à demi deshabillé et recommence sans cesse, il parait distrait, sa mimique est discordante, il est désorienté, perplexe. Il déclare :"Il se passe rien de spécial, les idées partent, tout sort. J'ai l'impression d'être à l'envers par moments, plus de bras, plus de jambes, je m'affaisse".

Le 7 Mai, le malade est très confus, agité, son comportement est incohérant et devient incompatible avec le maintien au service ouvert. Le 8 Juin, il présente des manifestations catatoniques typiques avec conservation des attitudes.

C'est alors qu'un nouvel entretien avec la famille permet de préciser davantage certains antécédents. La mère du malade confirme le début des troubles un mois avant la fin du service militaire; depuis le malade présentait des troubles du comportement et accusait une impression de changement dans sa personnalité; il avait commencé à se regarder sans cesse dans une glace, se trouvant changé; il avait des alternatives d'humeur euphoriques puis déprimées. Il s'était mis à fumer beaucoup. Il ne pouvait plus supporter son père, disait :

"J'ai envie de le tuer, je vois rouge". Il avait des bizarreries du comportement; ne pouvait plus supporter sa soeur mangeant à la même table que lui. C'est à ce moment qu'il a abandonné son emploi pour faire de l'assurance, puis s'est laissé entraîner à des excès alcooliques.

Après l'épisode d'agitation du 8 Mai, le malade s'était légèrement calmé mais restait très instable. Il avait reçu différents traitements à base d'EQUANIL - NARDELZINE - DIFORENE - TRIPERIDOL - INSIDON, mais pas encore de MODITEN.

Ce traitement a commencé le 29 juin à la dose de 50 milligrammes par jour, auxquels sont adjoints 4 comprimés de DISIPAL et le MELLERIL sera ajouté par la suite. Dans la nuit du 30 au 31 Mai, le malade ne pouvant dormir, se lève à plusieurs reprises; à 4 heures du matin, brutalement il se jette les bras en croix contre un carreau qui se brise. Il s'occasionne une blessure assez grave de l'avant bras avec section du tendon palmaire; cette plaie sera suturée et il bénéficiera par la suite d'une rééducation motrice; occasion de nursing sans doute bénéfique. Après ce raptus violent, qu'on peut interpréter comme une tentative de suicide, le malade est sujet à une violente agitation :"Je suis le plus fort du monde, je suis capable de guérir tous les malades, personne ne pourra m'arrêter même le Diable, etc..." Dans les jours qui suivent, malgré les traitements entrepris, le malade se plaint d'avoir des impulsions au meurtre, en particulier lorsqu'il aperçoit de la viande; le crime lui monte à la tête dit-il. Il est encore très bizarre. Les réactions secondaires à l'installation du traitement de MODITEN à 150 milligrammes par jour, à raison de 6 comprimés, sont assez importantes : le malade salive énormément et tremble beaucoup. Le 20 juin 1964, le malade explique qu'il craignait que son cerveau ne se soit vidé par un sinus. Vers cette époque il fait une tentative d'évasion qui manifestement ne pouvait pas réussir; il est ramené avec douceur au pavillon.

Le 1er juillet 1964 le traitement a pour effets secondaires une difficulté à la mastication; on note également des maux de tête.

Sur le plan clinique, on note une persistance des angoisses, une sensation d'insécurité :"j'ai peur de tout le monde et de personne, je me sens

faible, petit; je ne suis pas sur la même longueur d'ondes que les autres".

A cette époque également, le malade qui avait eu de gros troubles de l'écriture, parvient à écrire son nom; il écrit de façon plus normale.

Dans le courant du mois de juillet, l'angoisse du malade semble régresser, les propos délirants se font plus rares. Vers la mi-juillet une promenade de la journée avec les parents en voiture est possible. L'état du malade est bien meilleur. L'attitude plus compréhensive de la famille favorise également la réadaptation. Le 7 août le malade est confié à titre d'essai à sa famille. Le 31 août, son père le ramène en consultation; le congé s'est bien passé, le malade dormait bien, a fait du sport et repris contact avec ses camarades. Son père le trouve"changé à 100 %." Le malade paraît plus détendu, le contact est meilleur, il n'a été que rarement angoissé pendant son séjour chez lui. Les réactions secondaires dûes au traitement se sont estompées avec la diminution de la dose, le faciès n'est plus figé, le malade n'est plus acathisique.

le 31 Août 1964, le malade sort de façon définitive. Bien que n'ayant pas nous-même suivi le malade, tout porte à croire qu'il n'y a eu aucune rechute grave, car le malade aurait été réhospitalisé à coup sûr dans le même service.

Si on dresse le bilan de ce cas qui se présentait comme un syndrome schizophrénique avec les troubles du cours de la pensée caractéristiques, une forte composante anxieuse, une impulsivité au suicide qui a provoqué une tentative, on peut admettre que le succès du traitement a été complet.

Une amélioration nette s'est dessinée quelques jours après la mise en oeuvre du traitement, mais il faut préciser que les effets secondaires ont été particulièrement importants : tremblements, raideur, faciès figé, troubles de la mastication, troubles de l'écriture, vertiges, céphalées, etc... mais que ces troubles ont très bien régressé avec la diminution des doses.

Il s'agit donc d'un franc succès de la thérapeutique administrée et les effets secondaires n'ont pas atteint une intensité telle qu'ils obligent

à un arrêt du traitement. Les anti-parkinsoniens ont été d'ailleurs constamment adjoints aux neuroleptiques.

OBSERVATION N°

M. SCH... Eugène, 54 ans, admis dans le service le I4 mai I964.

Le certificat de 24 heures mentionnait :

" A présenté un épisode confuso-onirique secondaire à des excès alcooliques massifs (ivresse confusionnelle de trois jours). Bouffée délirante à thème de persécution et de poursuite au cours de laquelle il s'est jeté dans un étang pour échapper à ses poursuivants.
Habitudes anciennes d'intempérance avec ivresse amnésique...."

A son admission dans le service le malade se présentait avec un aspect dépressif, confus, désorienté, se rappelant très mal ce qui s'était passé pendant cet épisode confusionnel. Il avait présenté des hallucinations et des interprétations pathologiques, prenant des paniers de linge pour des cercueils qui défilaient devant lui.
Au cours des premiers jours, il est insomniaque, déprimé.

Cet état avait été favorablement influencé par un traitement à base d'EQUANIL - INSIDON - FRENQUEL. Mais par la suite, le 2 juin il devient de nouveau très anxieux, manifeste des idées de suicide, est halluciné la nuit, entendant des voix menaçantes.

Il est alors mis sous un traitement de MODITEN, à raison de trois comprimés de 50 milligrammes par jour, associé à l'INSIDON et au MELLERIL. Le traitement est poursuivi; on assiste à une amélioration de l'état clinique et le malade est capable de sortir le 21 juillet I964.

Les effets secondaires sont restés pratiquement nuls. On a

cependant noté une très légère hyperazothémie ainsi qu'une accélération de la vitesse de sédimentation, mais il n'est pas certain qu'elle soit imputable au traitement.

Le malade est sorti avec une ordonnance de 25 milligrammes de MODITEN.

Si on fait le bilan de cette observation, on peut donc conclure que dans un cas de persistance d'hallucinations avec signes dépressifs et anxiété chez un alcoolique chronique ayant présenté un état délirant aigü; le MODITEN a permis une disparition des hallucinations et de l'anxiété et une amélioration suffisamment importante pour permettre la sortie., alors que les effets secondaires restaient pratiquement très minimes ou nuls.

OBSERVATION N° 23

M. R... Pierre Marc, 29 ans.

Il s'agissait d'un état d'arriération du niveau de l'imbécilité profonde avec troubles du comportement en particulier vestimentaires et sexuels. On notait également de la gloutonnerie et des crises de colère clastique. Il s'agissait d'un troisième placement.

Le malade a reçu un traitement de 25 milligrammes de MODITEN auquel s'ajoutait 50 milligrammes de MELLERIL et du DISIPAL à titre de correcteur.

On a assité à une évolution favorable avec sédation des troubles du comportement, régularisation de l'humeur, arrêt de l'exhibitionisme qu'il avait manifesté avant l'admission.

Pour rendre possible la sortie la dose de MODITEN a été diminuée à IO milligrammes.

Les effets secondaires semblent avoir été, là encore, extrêmement réduits pour ne pas dire absents.

Si on fait le bilan de cette observation il semble que le résultat ait été positif sur les troubles du caractère et du comportement chez un oligophrène, que les effets secondaires aient été extrêmement réduits et que les résultats obtenus aient persisté, puisque le malade a été revu un mois après sa sortie et son état trouvé satisfaisant.

OBSERVATION N° 31

M.N... Jean, 49 ans, mineur, admis dans le service le 9 juin I964, est sorti le I0 juillet I964.

Il s'agissait d'une rechute d'un syndrome délirant de persécution et de jalousie à mécanisme interprétatif et hallucinatoire. Cette rechute était provoquée, semble-t-il, par l'arrêt du traitement précédemment instauré (il ne s'agissait pas de MODITEN).

A l'admission le malade avait des préoccupations délirantes extrêmement enracinées, étant persuadé que les gens parlaient de lui et qu'on lui cherchait toujours des histoires sans qu'il sache pourquoi. Il était interprétant et halluciné.

Le traitement de MODITEN est instauré le I0 juin I964, c'est-à-dire dès l'admission, à raison de 6 comprimés à 25 milligrammes par jour auxquels on adjoint 3 comprimés de DISIPAL.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 7 juillet où il est diminué à 75 milligrammes par jour. A cette date les phénomènes psycho-sensoriels ont totalement disparu, les idées délirantes sont critiquées et l'état du malade est entièrement satisfaisant.

Sur le plan des effets secondaires il ne semble pas que le malade ait présenté de gros troubles d'intolérance; les examens biologiques étaient en particulier inchangés.

En conclusion, le traitement entrepris chez ce délirant interprétatif et halluciné, a fait disparaître les troubles sans entraîner d'effets secondaires marqués. Il s'agit donc d'un bilan satisfaisant.

OBSERVATION N° 43

M. F... Francesco, 49 ans, mécanicien.

Ce malade est arrivé à l'hôpital à la suite d'un épisode d'agitation aiguë avec hallucinations et délire de persécution et surtout de jalousie; il manifestait l'intention de tuer sa femme.

Il a été mis, dès son arrivée à l'hôpital, un traitement de 25 milligrammes de MODITEN associé à du DISIPAL.

Au bout d'un mois de ce traitement, les hallucinations avaient disparu ainsi que l'excitation, mais les idées de jalousie persistaient. La dose de MODITEN est augmentée : il est traité par 50 milligrammes pendant un mois encore. Revu à ce moment-là, il ne manifeste plus d'idées de jalousie et sa femme demande sa sortie.

En ce qui concerne les effets secondaires; il semble que la tolérance ait été très bonne.

OBSERVATION N° 49

M. D... Emile, 64 ans

Syndrome hallucinatoire chronique évoluant depuis plusieurs années, avec un éthylisme d'appoint. Le malade avait déjà été interné pendant près de vingt mois, il était sorti en juin 1961.

Il est interné le 27 juillet 1964 à la suite d'une tentative de suicide par entaille du poignet (blessure superficielle) effectuée à l'Hospice de THIONVILLE.

Lors de son admission il présente un délire interprétatif de persécution à thème soutenu par des hallucinations anditives. "Ils ont recommencé à dire que j'ai fait un enfant à ma bru". Les voix parlent au loin. Des idées dépressives et de suicide :"Ca ne peut plus durer, quand on a marre de la vie, on en a marre".

Traité par 50 puis I00 milligrammes de MODITEN.
Evolution rapidement favorable.

Au bout de quinze jours de traitement, disparition des hallucinations. Le malade dit lui-même que le moral est bon, qu'il "n'a plus des idées". Mes les effets secondaires sont importants, il existe un tremblement généralisé. Baisse relative de la tension artérielle. Inactivité motrice.

Les effets secondaires s'atténuent à la diminution de la dose, le malade quitte l'hôpital le 9 septembre I964. On ne lui prescrit pas de neuroleptiques d'entretien.

Après sa sortie de l'Hôpital Psychiatrique, rechute rapide favorisée par le fait qu"il n'avait pas été réadmis à l'hospice et qu'il a dû retourner dans sa famille. Il est réinterné.

OBSERVATION N° 3

M. NA... Miklor, âgé de 35 ans, soudeur. Ancien légionnaire d'origine hongroise.

Interné d'office depuis le 22 novembre I963.
Le 13 Décembre I963 - Certificat de situation :

" Présente un état de déséquilibre psycho-affectif constitutionnel avec alcoolisme
" chronique important et récidivant. A présenté dans le milieu familial et socio
" professionnel des troubles graves du caractère et du comportement qu'il nie avec

" véhémence malgré l'unanimité des rapports. Convoqué par la Commission Médicale,
" ne s'est pas présenté. Gastrite et ulcère gastrique. Refus des traitements.
" Proteste sans arrêt contre son placement. Revendicateur, agressif, menaçant.
" Perturbe l'ordre du pavillon. Constitution de clans hostiles au personnel et
" opposants aux thérapeutiques médicamenteuses et .occupationnelles. Doit être
" transporté d'urgence en service de sûreté."

A partir du 5 janvier I964, est traité par MODITEN 20 milligrammes.

Le 20 Janvier I964 : Moins nerveux. Ne se plaint plus de douleurs gastriques. Difficultés pour dormir. Syndrome parkinsonien prononcé. Maladresse des mouvements.

On ajoute au traitement AKINOPHYL 3 comprimés et DISIPAL 3 comprimés.

Le 30 janvier I964, Disparition rapide et complète du syndrome parkinsonien. Plus calme. S'occupe régulièrement aux ateliers d'ergothérapie. A cessé d'être protestataire et récriminateur et de perturber l'organisation interne du pavillon.

Le malade subit une cure de déconditionnement et un implant d'Espéral.

Arrêt du MODITEN le IO février.
Quitte le service le 24 février I964.

On peut conclure dans ce cas à un excellent résultat du MODITEN sur les troubles du caractère.

. . . .

OBSERVATION N° 11

M. BO... Louis, 52 ans.

Ce malade est un schizophrène interné à Lorquin en I942. Il est sorti quelques mois en I944-45 et depuis il n'a bénéficié que de trois sorties d'essai de un mois, chez des parents.

Il avait présenté au début de son évolution un état dissociatif avec désorientation, idées délirantes de persécution avec hallucinations auditives et visuelles, de l'indifférente et de l'inefficacité, quelques épisodes d'agitation très marquée.

Il a été lobotomisé en I95I, et a été amélioré depuis I959 par plusieurs cures par neuroleptiques.

Avant le début du traitement par le MODITEN, ce malade présentait un état schizophrénique cristallisé caractérisé surtout par un mauvais contact, de l'indifférence, une activité irrégulière.

Traité à partir du 24 juin I964 par I50 Milligrammes de MODITEN associés à 25 milligrammes de LARGACTIL et 25 milligrammes de THERALENE, Apparition d'un syndrome parkinsonien important, amélioré par l'adjonction de DISIPAL.

Amélioration très sensible du contact, le malade se met à travailler régulièrement dans les ateliers d'ergothérapie.

Cette amélioration persiste après l'arrêt du traitement au MODITEN le 28 août.

Le malade quitte l'hôpital en Janvier I965 pour aller dans un Hospice.

Dans l'ensemble bon résultat.

OBSERVATION N° 27

M. BLE... Jean, 49 ans, cultivateur.

Admis le 29 juin I964. Quatrième placement.

Le malade présente une exaltation de l'humeur avec euphorie, subexcitation, logorrhée, insomnie, idées délirantes de grandeur (doit partir en avion au Japon)... Il existe un fort éthylisme d'appoint. Pas de signes de polynévrite.

Traité par I50, puis 200 milligrammes de MODITEN, associés à 50 milligrammes de MELLERIL et 3 comprimés d'ARTANE - Barbituriques le soir.
Amélioration très nette des signes de la série maniaque.
Peut sortir le I7 Juillet après diminution des doses.

Le 5 août, il est réadmis pour des troubles d'allure dépressive : insomnie, anorexie, sensation de grande fatigue, impression d'isolement.

Traité à nouveau par MODITEN, 200 milligrammes et MELLERIL, 50 milligrammes pendant I2 jours.

Amélioration avec disparition de l'asthénie et des troubles du sommeil. On maintient une dose d'entretien de 50 milligrammes de MODITEN avec 50 milligrammes de MELLERIL.
Quitte le service en décembre I964.

Au cours de ces deux séjours, on n'a pas constaté d'effets secondaires.

Dans l'ensemble très bons résultats.

OBSERVATION N° 34

M. BE... Jacques, 27 ans, manoeuvre.
Entré le I4 juillet I964.

Présente lors de son internement un état d'excitation avec instabilité psuchomotrice, variabilité de l'humeur, désorientation temporo-spatiale, agressivité, hypersthénie.

Il avait été interné auparavant à deux reprises, en I96I pendant trois mois et demi pour un accès d'excitation maniaque avec propos délirants et de mai I962 à avril I963, pour un mutisme parfois interrompu par des propos sybillins, avec sous entendus pouvant évoquer un délire sous-jacent.

Cet état s'était amélioré lentement sous un traitement associant TEMENTIL - HALOPERIDOL et correcteurs.

Traité d'emblée par 200 milligrammes de MODITEN, plus AKINOPHYL. Association ultérieure de MELLERIL à I00 milligrammes et d'un barbiturique le soir.

Au bout de quelques jours, diminution de l'agitation et de l'agressivité. Cette amélioration se poursuit.

Au bout d'un mois, la dose de MODITEN est abaissée à I00 milligrammes par jour. Au cours des jours qui suivent, rechute avec agitation psychomotrice, propos peu cohérents et apparition d'hallucinations auditives.

On reprend la dose de 200 milligrammes. Amélioration rapide de l'agitation, mais les hallucinations persistent. La dose journalière de MODITEN est portée à 300 milligrammes par jour, pendant trois semaines. Les hallucinations diminuent de fréquence et d'intensité, puis disparaissent. On continue le MODITEN à 200 milligrammes. Quelques jours avant sa sortie, on diminue progressivement la dose. Il n'y a pas de rechute.

Il peut sortir le 20 novembre.

Ce malade, même à la dose de 300 mg, n'a présenté que des effets secondaires très discrets (perte du balancement des bras, roue dentée).

Dans l'ensemble, bon résultat du traitement.

OBSERVATION N° I9

M. F... Gaston, âgé de 29 ans, chauffeur de voiture.

Le malade est interné le I9 Mars I964 pour un syndrome psychasthénique atypique revêtant l'aspect d'une poussée évolutive schizophrénique avec aboulie, inactivité, incurie, anorexie, fonds dépressif associé. Préoccupations hypocondriaques, vagues idées délirantes paranoïdes, difficultés de contact, méfiance, agressivité.

Avant son internement il avait séjourné pendant quelques jours en service ouvert (du 5 au I9 mars) où il avait reçu un traitement à base de LEVOGLUTAMINE et STRIADYNE.

Tel était l'état dans lequel se présentait le malade à l'admission.

En cherchant dans les antécédents on découvrait la notion qu'il était fatigué depuis six ou sept mois, qu'il avait noté un amaigrissement et qu'il se plaignait de surmenage physique. Il travaillait à ce moment-là comme chauffeur de taxi.

A l'examen on notait un ralentissement gestuel; il présentait des troubles de l'humeur, était taciturne et apathique. Il présentait des réactions asthéniques et des troubles du language, cherchant ses mots, parlant difficilement.

Dans les antécédents il mentionnait encore une dépression

traitée par sismothérapie en I955 et, après une rechute en I958, il avait également bénéficié d'une cure par comas insuliniques. Par la suite il avait été traité par différents neuroleptiques.

Dès les premiers jours de son admission on notait des troubles du comportement assez importants, le malade ayant des difficultés pour se lever, pour faire sa toilette, pour prendre une occupation quelconque. Il était peu communicatif, autistique, s'isolant et se repliant sur lui-même.

Dans les premiers jours qui ont suivi son hospitalisation, le malade a bénéficié d'un traitement par sismothérapie (5 électro-chocs) à la suite duquel il sembla amélioré. Ensuite un traitement de TEMENTIL fut institué qui ne permit pas à l'amélioration de se prolonger et on aboutit petit à petit au tableau suivant :

Le malade avait la sensation d'aller un peu mieux mais accusait de gros troubles de la mémoire. Au cours d'une conversation "ça va très bien" disait-il, il faut que je m'intéresse à quelque chose de scientifique ou théâtral".
On notait des troubles de la fixation, de l'attention, le malade étant obligé de lire un article deux fois pour le comprendre. Le malade exprimait ses troubles de façon imagée en disant "la pensée qui donne le geste est en avance sur le geste". Le malade était conscient d'une dissociation progressive, de l'état de profonde obnubilation dans lequel il s'était trouvé au début.

C'est à cette époque que le traitement de MODITEN est instauré à la dose de 50 milligrammes par jour. Il s'agit donc d'un traitement de consolidation.

Le traitement de MODITEN institué permet d'assister à une amélioration progressive des troubles, au cours de laquelle le malade reprend progressivement contact avec l'extérieur, s'intéresse à nouveau à ses occupations et surtout, critique son état antérieur et explique, en s'analysant assez finement, l'amélioration ressentie.

Le malade sort le I9 juin. Il sera revu en consultation quelques temps après.

Pendant le séjour à l'extérieur il a pris un traitement de MODITEN I5 milligrammes. TEMENTIL 30 milligrammes et DISIPAL.

Le I0 juillet à l'occasion d'une consultation, on constate la survenue de quelques effets secondaires : raideur, marionnettes saccadées, dort beaucoup. Il présente un ralentissement idéo-moteur. Mange bien, paraît pourtant avoir maigri un peu.

On arrête le TEMENTIL, on maintient le traitement de MODITEN à I0 mgr par jour avec 2 mg d'AKINOPHYL.

Le malade est revu encore le I8 septembre en consultation. Il va assez bien. Il présente un léger syndrome parkinsonien. Il ne se plaint plus que de troubles de la mémoire.

On augmente le traitement de MODITEN à 25 mg par jour avec 2 comprimés d'AKINOPHYL et 3 comprimés de DISIPAL.

Il est revu le 20 novembre I964. Il parait avoir grossi, la mémoire n'est toujours pas bonne, il tourne en rond, manque d'initiative, il éprouve le besoin de remuer.

On abaisse le traitement de MODITEN à 5 mg par jour.

Il est revu le I5 janvier I965 en consultation. Il va assez bien, n'a plus de troubles pyramidaux, présente des nausées, une langue saburrale.

On suspend le traitement de MODITEN.

BILAN - Cette observation est intéréssante, parce qu'elle montre de quelle façon le MODITEN a pu prendre le relais d'un traitement sismothérapique dans l'attaque d'un syndrome d'allure schizophrénique. On voit progressivement l'atténuation des troubles qui persiste aux consultations répétées qui ont suivi la sortie de l'Hôpital. Le résultat, sans être spectaculaire, est cependant satisfaisant. Il ne s'agit pourtant que d'une amélioration, puisque le malade ayant vu ses troubles s'atténuer, n'a cependant pu reprendre son travail et on peut supposer que des rechutes pourront intervenir à l'avenir.

OBSERVATION N° 89

M. A... Jean Jules, 31 ans.

Ce malade a été interné le I5 septembre I963. Il présentait alors un syndrome délirant avec hallucinations auditives, propos incohérents, bizarreries du comportement, instabilité psycho-motrice, insomnie sthénique, épisodes de mutisme et réticence.

Il a été traité par une série de 6 électro-chocs au cours des mois de septembre et d'octobre I963. Il a rechuté après l'arrêt des chocs, en particulier les hallucinations ont repris aussitôt, il tient des propos curieux "dans les yeux il a le sommeil", "dans les oreilles ça parle et ça vient parce que j'entends du potin", anxieux.

Après la nouvelle série de chocs il est nettement amélioré; les hallucinations ne sont plus manifestes. Il est traité par un neuroleptique mais l'amélioration ne se maintient pas. En novembre I963, il a des préoccupations hypocondriaques, se plaint de douleurs dans le bras droit, de rhumatismes. Il dit "la tête, je pense des idées, j'ai les yeux ouverts et je pense que je ne peux pas les fermer" - "les gens me regardent, tout le monde, les malades ils m'embêtent" - "dans les oreilles ça a parlé, mais ça ne parle plus" en fait, immédiatement après il ajoute "je les laisse parler, c'est rien, ils disent des injures, je les laisse dire Salaud, Fumier..."

On augmente le traitement au neuroleptique. L'état reste stationnaire, il reste halluciné, délirant et présente continuellement les mêmes préoccupations hypocondriaques.

Le 5 juin I964, on commence un traitement par I00 milligrammes de MODITEN plus un correcteur.

Ce traitement entraîne une rapide sédation des préoccupations hypocondriaques; le malade ne tient plus de propos délirants, mais il semble que les hallucinations auditives persistent.

Ce malade ne présente aucun effet secondaire à des examens successifs.

Le traitement de MODITEN est arrêté le 23 février 1965. Immédiatement, reprise des préoccupation hypocondriaques, douleurs dans l'épaule droite, douleurs dans le bras.

BILAN - Ici le MODITEN prenant le relais d'autres traitements, sans modifier le tableau clinique au point de permettre la sortie, a entraîné une légère amélioration en particulier sur le plan des préoccupations hypocondriaques et de l'anxiété qui les accompagnait.

Il est à noter que le malade a rechuté à l'interruption du traitement.

OBSERVATION N° I4

Monsieur F... Emile, - Il s'agit d'un malade de 56 ans, cultivateur.

Hospitalisé le 27.12.I952 à la suite d'un épisode d'agitation psycho-motrice avec fureur clastique. D'abord traité par différents neurolepti-ques.

A l'interrogatoire mutisme complet qui cède bientôt, auquel font suite alternances d'opposition et de périodes d'hallucinations polysensoriel-les qu'il ne voulait pas avouer.

L'examen du malade permet de mettre en évidence la dissocia-tion mentale, l'autisme et une stéréotypie d'attitudes et gestuelle. La réticence du malade sur le contenu des hallucinations persiste. L'état mental du malade reste stationnaire malgré les différents traitements neuroleptiques auxquels il est soumis successivement.

Le 23 Janvier I964 on prescrit de la Fluphenazine à la dose de I50 mg avec correcteurs.

Au bout d'un mois, amélioration légère, le malade s'occupe de travaux banaux, mais il reste d'humeur maussade, très réticent avec l'entourage. On continue la Fluphénazine à la même dose sans résultats apparents. Toujours halluciné, il nous livre néanmoins le récit d'hallucinations auditives particuliè-rement riche, ce que nous interprétons comme un signe de libération relative de l'inhibition du malade. S'occupe toujours activement à l'extérieur du pavillon.

Le I8 Juin I964 la dose de Fluphénazine est augmentée de I50 mg à 300 mg.

L'état continue de s'améliorer, on note que malgré les correc-teurs certains effets secondaires apparaissent tels que tremblements des extrêmi-tés, T.A. pincée, sans que la maxima ne descende jamais en dessous de I0. Celle-ci réagit bien à l'ingestion de Neosynephrine 60 gouttes.

S'il persiste une certaine indifférence, les hallucinations auditives ont disparu et le malade continue à s'occuper à la lingerie de façon régulière et efficace.

Devant le succès relatif de la thérapeutique par la Fluphenazine, nous avons écrit à la famille pour qu'elle prenne contact avec nous afin de procéder à un transfert en hospice.

OBSERVATION N° 58

M. SEN... Jean - 77 ans - Ancien cultivateur et vigneron.

Hospitalisé depuis quatre ans à la suite d'un état confusionnel avec subexcitation et hallucinations auditives.

Antécédents alcooliques très marqués. Il buvait depuis longtemps, jusqu'à plusieurs litres de vin par jour.

Depuis son admission il est confus, logorrhéique, présente des épisodes de désorientation complète surtout nocturne.

A partir du mois de Juin 1964, après arrêt d'un traitement infructueux au LUCIDRIL, il présente une agitation nocturne de plus en plus marquée Il se met à hurler toute la nuit, et paraît halluciné. On essaie un traitement au MODITEN à la dose de 50 mg par jour.

Au bout de six jours, le malade marche plié en deux, rigidité très marquée. Asthénie. La diminution de l'agitation ne peut pas être considérée comme une amélioration de l'état mental, mais plutôt comme une conséquence de l'asthénie physique. Toutefois, la tension artérielle n'est pas modifiée.

La dose de MODITEN est abaissée à 25 mg par jour.

Huit jours après, il est très abattu encore. Il est devenu incontinent, la tension artérielle s'est abaissée de 14/8 à 11/7. On arrête le traitement. Dans ce cas d'état démentiel, on peut considérer que le traitement a complètement échoué. Une intolérance sévère s'est manifestée en quelques jours. L'amélioration apparente de l'agitation ne peut être mise au crédit d'une action thérapeutique effective.

OBSERVATION N° 65

MOR... Roland - âgé de 34 ans - Manoeuvre d'origine italienne

C'est un malade au passé psychiatrique chargé. Il s'agit de sa quatrième admission à l'Hôpital Psychiatrique.

Il a été interné au cours d'une "bouffée délirante évolutive" sur fond discordant d'évolution ancienne.

Il est désorienté dans le temps, présente un état de subexcitation avec propos presque incohérent, idées délirantes à type de persécution, insomnie, hallucinations auditives : La Madone lui donne de bons conseils mais il ne la voit pas.

Traité dès son admission par 150 mg de MODITEN par jour et DISIPAL.

Très rapidement, sédation de l'excitation et de l'insomnie. Plus d'hallucination. Au bout de quinze jours le malade effectue la rectification de ses idées délirantes. Toutefois il refuse de travailler dans le service. Il présente une hypotension relative qui fait abaisser le MODITEN à 100 mg par jour.

Peut sortir au bout de trois semaines d'internement. On lui prescrit un traitement d'entretien de 10 mg de MODITEN par jour avec DISIPAL.

Dans ce cas, l'action du MODITEN a permis la sédation rapide de la poussée aiguë.

Lors de ses précédentes admissions le malade était resté interné quatre mois et demi, un mois et demi et trois mois et demi.

Par la suite, le malade ayant d'ailleurs abandonné le traitement d'entretien fut réinterné au cours d'une rechute.

- INTERPRETATION DES RESULTATS -

Le tableau des résultats globaux montre que le produit a exercé une action favorable chez plus des trois quarts des malades traités.

L'amélioration a été bonne ou excellente dans plus de la moitié des cas, permettant une trentaine de sorties.

L'action de la Fluphénazine a été la plus efficace chez les malades atteints de troubles du caractère et dans les états d'excitation maniaques ou non. Ensuite viennent les bouffées délirantes polymorphes et les états délirants aigüs. Des résultats satisfaisants ont été obtenus dans les psychoses hallucinatoires chroniques.

Dans les schizophrénies le pourcentage des bons et très bons résultats est faible, I9 sur 33 malades traités, ce qui peut s'expliquer par l'importante proportion dans ce groupe de malades anciens chez qui des traitements par d'autres neuroleptiques avaient déjà échoué.

Les résultats ont été médiocres dans les délires chroniques et nettement mauvais dans les démences, où le produit s'est révélé d'une part très peu actif et d'autre part mal toléré par les malades âgés.

Enfin, il faut noter la bonne efficacité de la Fluphénazine dans la moitié des états dépressifs traités.

- ACTION SUR DIFFERENTS SYMPTOMES -

Dans l'étude des symptômes retenus certains se sont révélés à l'usage sans intérêt. D'autres au contraire nous ont paru significatifs, nous montrant soit des cas où le produit s'est révélé particulièrement efficace, soit qu'au contraire les malades n'aient pas répondu à nos efforts, l'effet de la thérapeutique restant médiocre.

Dans les ETATS DEMENTIELS malgré les résultats globaux décevants on peut dire que la Fluphénazine a eu un effet relativement favorable sur l'agressivité et la turbulence tant diurne que nocturne. Par contre il est évident que l'incurie, le gâtisme, et l'affaiblissement intellectuel n'ont pas été influencés.

Dans les syndromes DELIRANTS - l'agitation, l'agressivité et la désorientation temporo-spatiale des cas aigüs de même que l'opposition des malades ont été très favorablement influencés. Par contre l'insomnie a longtemps persisté.

En ce qui concerne les TROUBLES DU CARACTERE, on note une réduction très importante de l'irritabilité, l'impulsivité et l'instabilité des malades. Parmi ceux-ci, certains inactifs à l'entrée dans le service, ont repris un travail régulier dans les différents ateliers.

Dans les ETATS DEPRESSIFS, nous avons pu remarquer dans certains cas, une action particulièrement intéressante par sa rapidité sur l'anxiété; les

idées de suicide, l'asthénie et la douleur morale

Parmi les ETATS MANIAQUES traités par la Fluphénazine, nous avons noté une réduction importante des troubles de l'attention et de la fuite des idées. La variabilité de l'humeur s'estompe. L'agressivité diminue rapidement et l'insomnie disparait.

Dans le groupe particulièrement décevant du point de vue thérapeutique, des SCHIZOPHRENIES, nous avons noté néanmoins des améliorations sur la bizarrerie de comportement, et la discordance des malades. De même nous avons vu disparaître chez certains sujets les syndromes d'influence présents à l'entrée. La soliloquie, les troubles du langage, l'incurie de nos malades n'ont pas été influencés. De même des résultats médiocres ont été enregistrés sur les hallucinations et le délire; par contre la stupeur et l'inertie de certains schizophrènes ont été réduits rapidement et durablement.

EN RESUME l'étude très succinte de ces symptômes-cibles que nous venons de faire, permet de dégager néanmoins certaines indications sélectives du produit.

L'action est particulièrement favorable sur l'agressivité, l'agitation et la turbulence. De même l'instabilité et l'impulsivité ont été remarquablement réduits.

Les hallucinations ont été assez favorablement influencées lorsqu'il ne s'agissait pas de schizophrènes.

L'effet sur la dépression est inconstant, meilleur sur l'anxiété.

Il est à noter que lorsqu'un symptôme est susceptible d'amélioration, celle-ci intervient rapidement.

LES EFFETS SECONDAIRES

Les troubles extra-pyramidaux et les autres effets secondaires ont été systématiquement recherchés.

Des correcteurs avaient été prescrits chez tous les malades sauf trois (traités à de faibles doses) ce qui explique sans doute que malgré leur fréquence relative, ils n'aient pas eu un aspect sévère nécessitant l'arrêt du traitement, à l'exception de l'hypotension et de l'affaiblissement de l'état général constatés chez les vieillards.

28 malades sur 100 n'ont présenté aucun trouble.

Il n'y a aucun malade indemne parmi ceux qui ont reçu 300 milligrammes et au-dessus.

Les troubles les plus fréquents ont été la diminution de l'activité volontaire et automatique, des troubles de la parole, l'aspect figé du visage, les tremblements, et la marche à petits pas. Les contractures et l'acathisie sont moins fréquentes et sont surtout apparues aux doses moyennes (entre 50 et 300 mg par jour) ainsi que la salivation. L'hypotension n'est apparue nettement que dans 13 cas; elle a pu être corrigée sauf chez certains vieillards où elle a nécessité l'arrêt du traitement. Elle ne paraît pas plus fréquente aux fortes doses, mais cela semble dû au fait que les malades âgés étaient traités par des doses modérées.

Nous n'avons pas constaté de myoclonies ni de crises oculogyres.

Beaucoup des effets secondaires constatés ont été transitoires et ont cédé à une diminution de la posologie, ou spontanément. Dans leur ensemble ils sont plus fréquents et surtout plus persistants chez les malades traités par de fortes doses.

(L'étude de l'incidence des effets secondaires en rapport avec l'adjonction ou non de MELLERIL ne semble pas significative).

- RESULTATS CLINIQUES -

Malades traités - Première Unité de Soins : 60

Malades Traités - Deuxième Unité de Soins : 40

I/ Durée des Traitements	Ière U. de S.	2ème U. de S.	Total
UN mois	I8	12	30
UN à TROIS mois	29	20	49
TROIS à SIX mois	9	7	I6
PLUS de SIX mois	2	3	5
II/ Posologie	**Ière U. de S.**	**2ème U. de S.**	**Total**
50 mg et au-dessous	6	8	14
50 à I00 mg	I3	I2	25
I00 à 300 mg	27	I8	45
PLUS de 300 mg	I5	I	16
III/ Age	**Ière U. de S.**	**2ème U. de S.**	**Total**
20 ans et au-dessous	I	0	I
de 20 à 40 ans	21	I9	30
de 40 à 60 ans	32	I8	50
PLUS de 60 ans	6	3	9

RESULTATS BRUTS

	Ière U. de S.	2ème U. de S.	Total
Amélioration Excellente	I0	21	31
" Nette	I4	12	26
" Légère	20	2	22
" Nulle	I7	4	21

ASSOCIATIONS

Associations	Ière U. de S.	2ème U. de S.	Total
Seul (sans correcteur)	3	0	3
MODITEN + correcteurs	24	I5	39
MODITEN + MELLERIL + correcteurs	28	4	32
MODITEN + autres produits	6	20	26

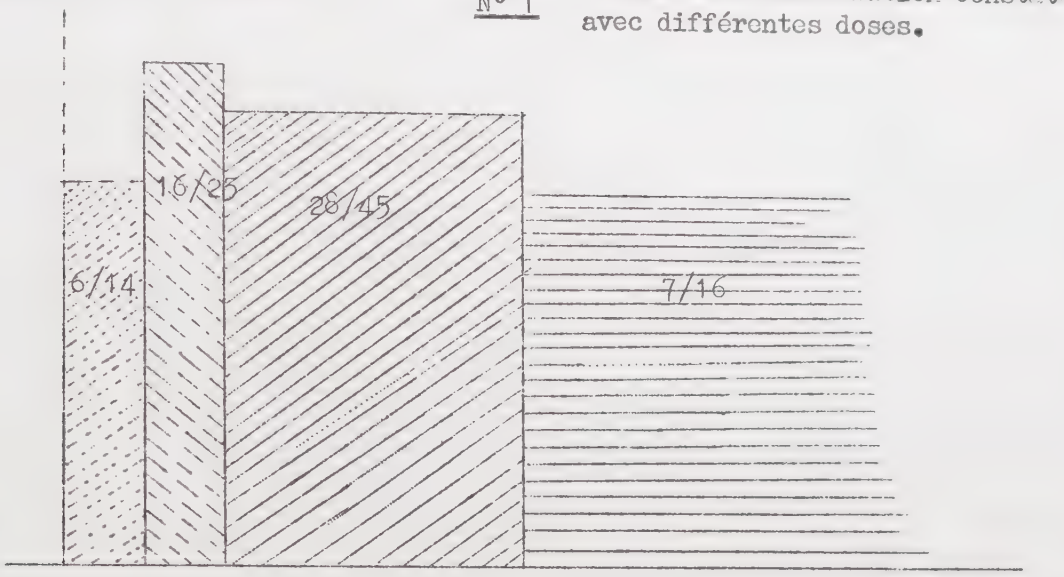
EFFETS SECONDAIRES

Doses employées	Moins de 50 mg	50 à 100 mg	100 à 300 mg	Plus de 300 mg	Total
Nombre de malades traités	14	25	45	16	100
Présence d'effets secondaires	7	11	34	16	72
Absence d'effets secondaires	7	8	13	0	28
Diminution de l'activité volontaire	6	11	19	8	44
Diminution de l'activité automatique	6	10	19	8	43
Troubles de la parole	5	4	13	11	33
Faciès figé	7	7	18	8	40
Marche à petits pas	6	7	14	7	34
Tremblement	5	12	20	7	44
Contractures	3	8	12	4	27
Acathisie	1	8	13	2	24
Vertiges	2	2	7	1	12
Tachycardie	3	5	8	3	19
Hypotension	2	5	3	3	13
Salivation	3	6	11	5	25
Céphalées	0	4	7	4	15

ILLUSTRATION DE CERTAINES CORRESPONDANCES

Proportion de cas améliorés

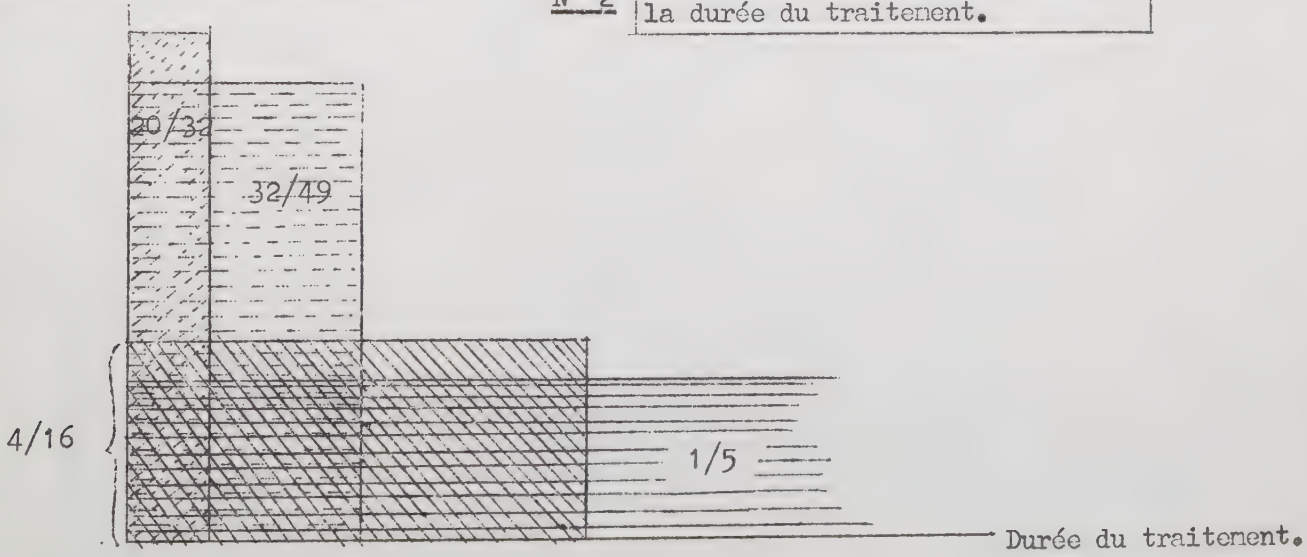
N° 1 Schéma de l'Amélioration Constatée avec différentes doses.



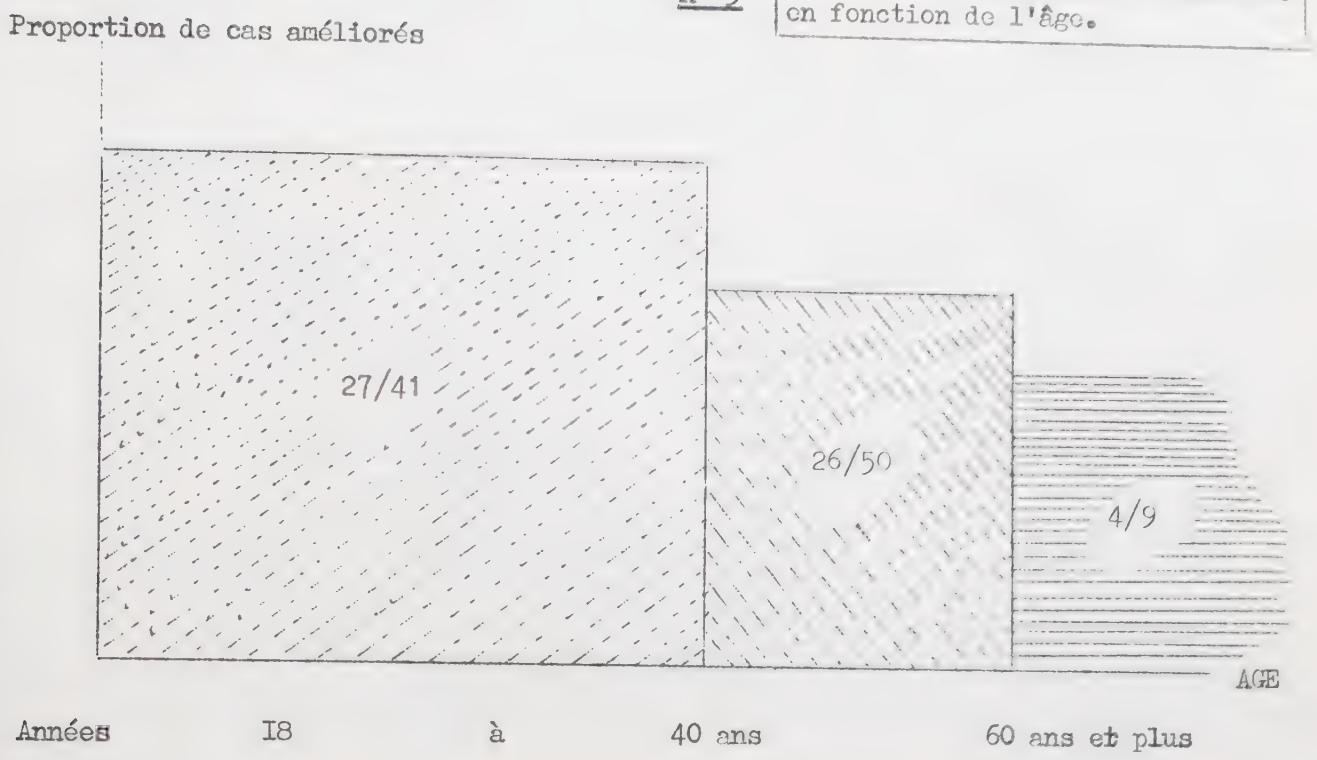
Nota Bene - La population de chaque catégorie est trop faible pour qu'on puisse l'exprimer en pourcentage. Chaque rectangle représente la population de cas améliorés.

Proportion de cas améliorés

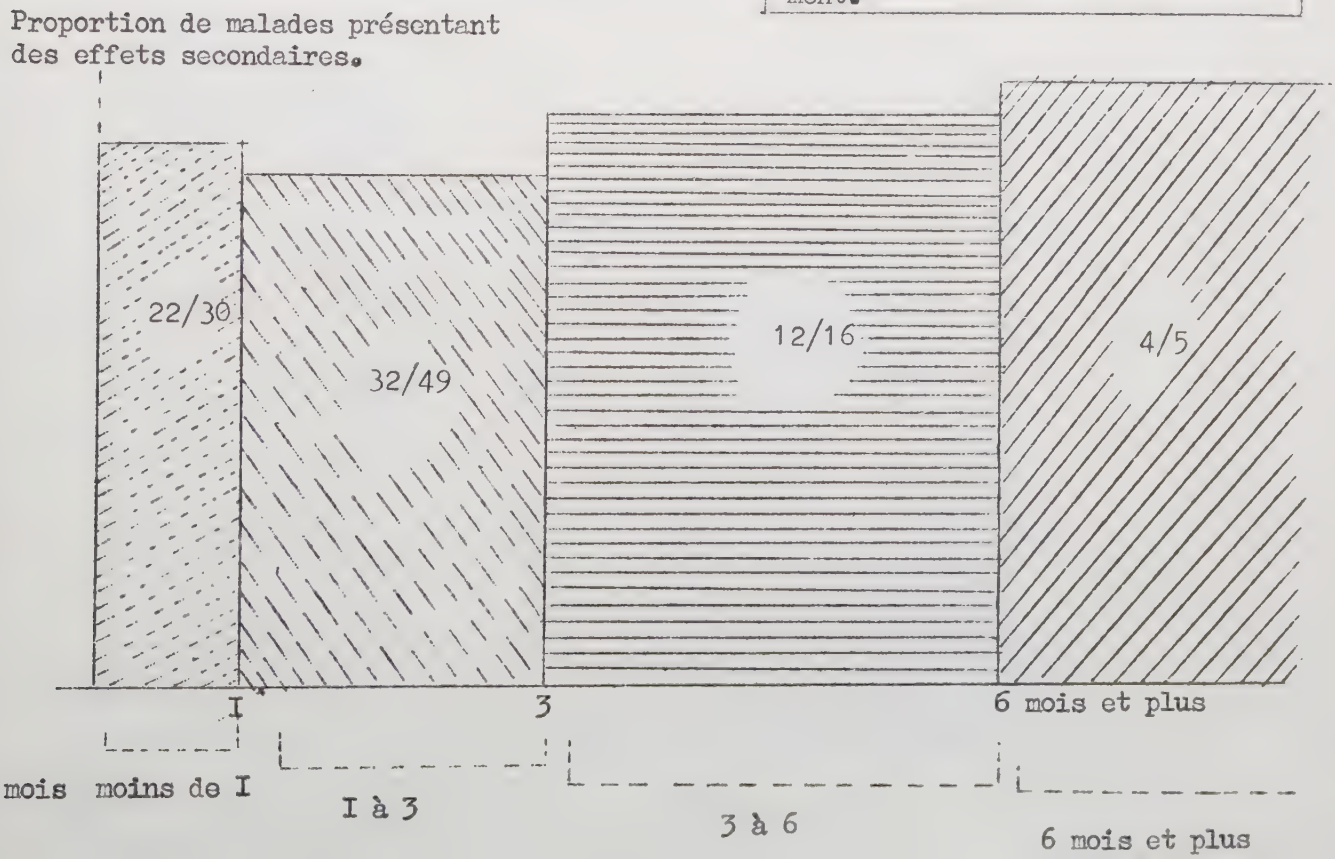
N° 2 Schéma de l'Amélioration suivant la durée du traitement.

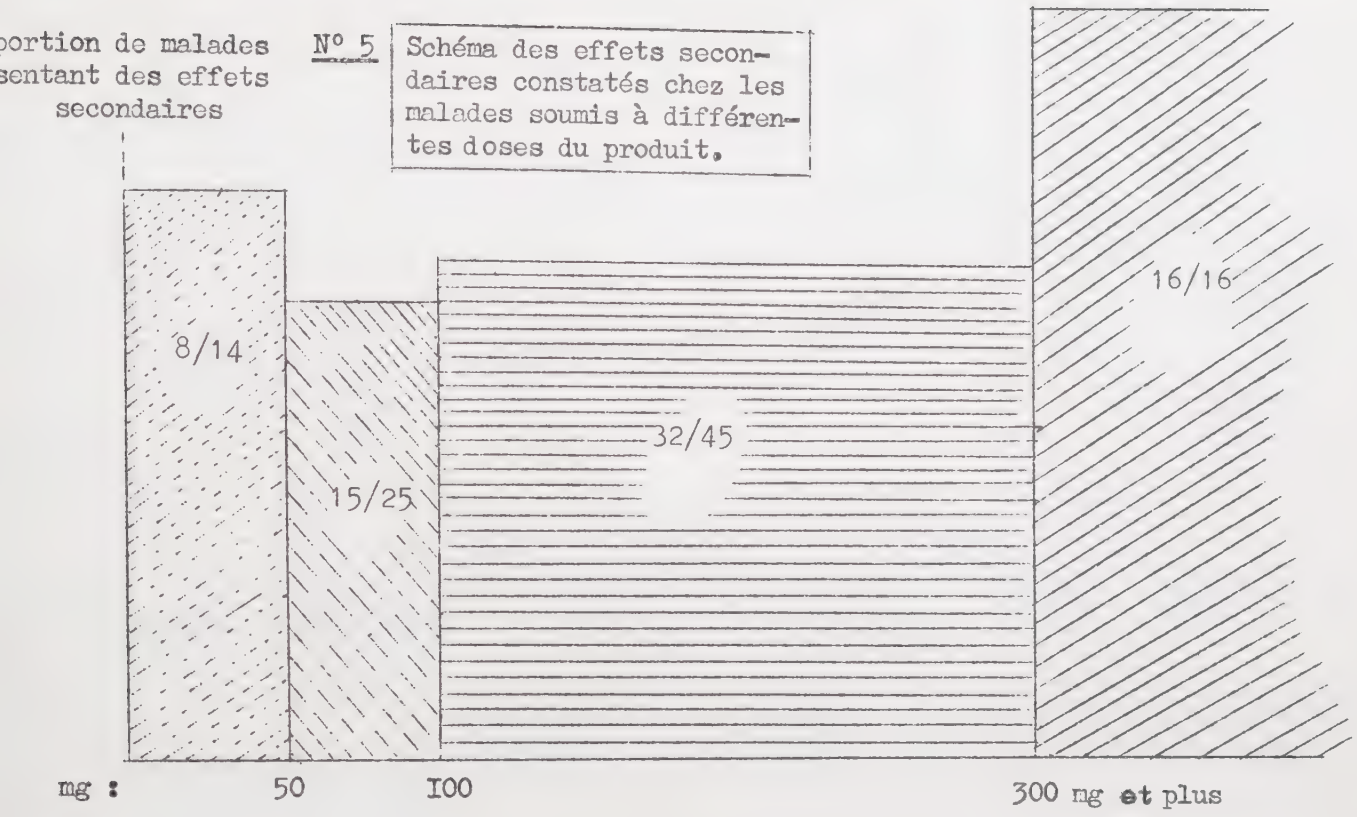


N° 3 Schéma de l'Amélioration Constatée en fonction de l'âge.

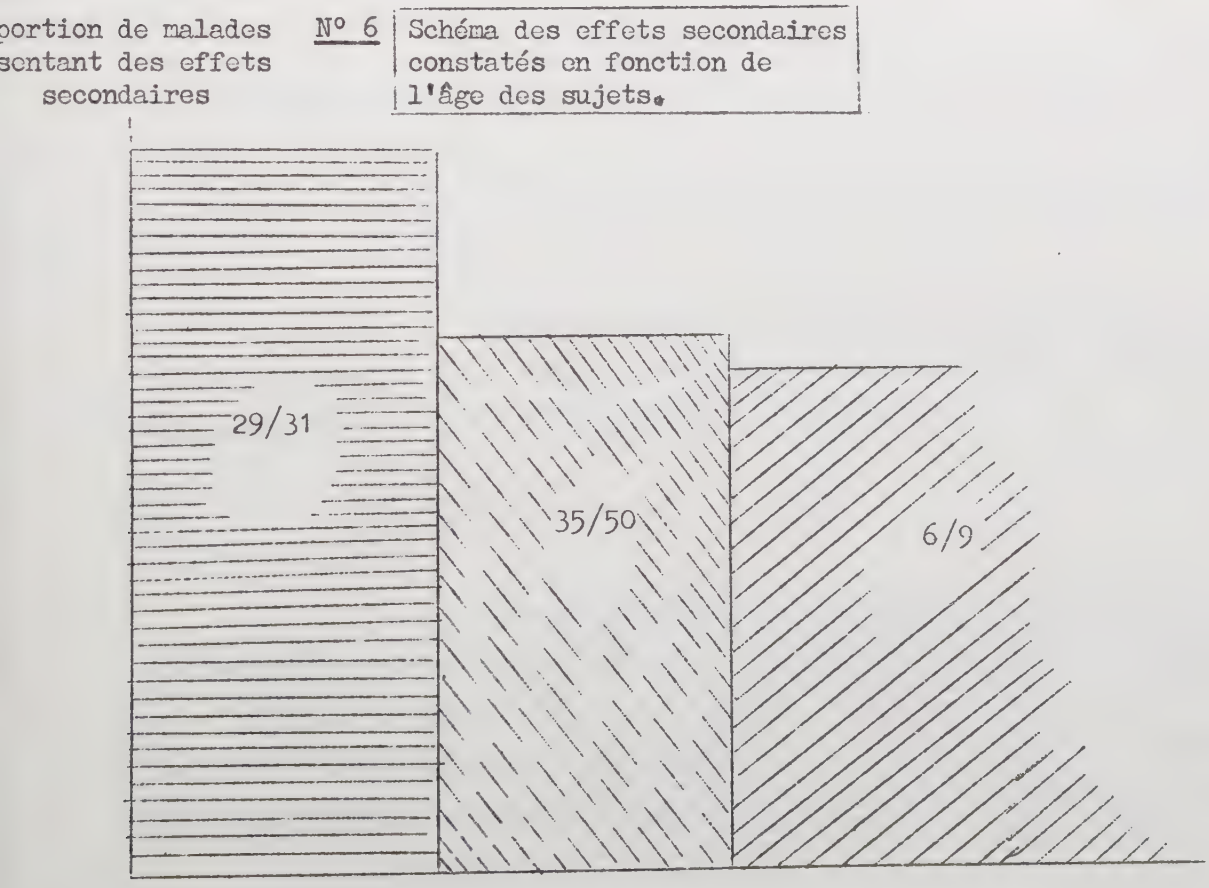


N° 4 Schéma des effets secondaires constatés correspondant aux différentes durées de traitement.





N° 5 Schéma des effets secondaires constatés chez les malades soumis à différentes doses du produit.



N° 6 Schéma des effets secondaires constatés en fonction de l'âge des sujets.

- COMMENTAIRES DES SCHEMAS -

N° 1

Si on considère les durées de traitement, on constate que le maximum d'améliorations se situe dans les trois premiers mois de traitement.

Nous n'avons retenu que les cas bons, et très bons, donc des malades qui n'on pu qu'être améliorés légèrement ne figurent pas dans les taux portés sur le schéma.

Mais on peut du moins dire, qu'il semble que la prolongation du traitement n'amène pas d'améliorations tardives spectaculaires.

La durée du traitement n'est pas une donnée fixée à l'avance, elle dépend elle-même des variations cliniques, d'une sortie éventuelle.

De plus une amélioration après traitement court n'implique pas du tout, ainsi que l'ont montré certaines observations, que le malade n'ait pas rapidement rechuté après l'interruption du traitement.

N° 2

Les proportions de bons résultats obtenus, compte tenu de la dose quotidienne employée, montre que le taux d'amélioration est le plus élevé pour les doses moyennes (comprises entre 50 et 300 mg). Quand un malade a reçu des doses différentes, soit par augmentation de la dose initiale, soit par réduction dûe à l'importance des effets secondaires, c'est la dose maximum qui est retenue.

La plus faible efficacité des doses au-dessus de 300 milligrammes s'explique si on considère que les plus fortes doses ont été données, d'une part aux malades qui avaient un pronostic défavorable (en particulier inefficacité de traitements antérieurs par un autre neuroleptique) d'autre part aux malades chez qui la dose initiale de MODITEN s'était montrée peu active.

On pourrait également en déduire que le peu d'intensité des effets secondaires qui a permis l'administration de ces doses élevées correspond à une efficacité clinique moindre du produit.

La sensible augmentation d'efficacité des doses moyennes par rapport aux doses faibles nous a paru plus significative.

N° 3

L'efficacité du produit selon les groupes d'âges des malades traités montre une décroissance d'efficacité lorsque les malades sont plus âgés.

N° 4

L'apparition des effets secondaires en tenant compte de la durée du traitement montre une proportion d'autant plus élevée que le produit a été administré pendant plus longtemps (à condition de tenir compte de l'aspect transitoire de beaucoup des effets secondaires précoces).

N° 5

Les chiffres bruts montrent un apparent paradoxe. La proportion relativement élevée d'effets secondaires aux faibles doses.

Ceci s'explique par le fait que certains malades présentaient d'emblée et à faibles doses des effets secondaires importants et dans ces cas on a évité d'augmenté la posologie. Parmi eux figurent certains sujets intolérants au produit.

Au-delà de 300 mg l'apparition d'effets secondaires est constante mais ils ne revêtent pas un caractère de gravité.

N° 6

Ce schéma n'illustre absolument pas des données objectives sur le produit, mais représente une image assez fidèle de la façon dont l'expérience s'est déroulée dans le service, où nous avons vu effectivement peu d'effets secondaires chez les vieillards parce qu'ils étaient traités à faibles doses.

Pour juger effectivement en fonction seulement de l'âge il aurait fallu employer les mêmes doses, ce qui n'était pas sans inconvénients sur le plan clinique (moindre efficacité éventuelle chez les adultes ou danger de prescription trop élevée chez les sujets âges). C'est ici que l'observation doit s'effacer devant les impératifs du traitement et ces derniers faits illustrent assez bien la difficulté de réaliser des conditions expérimentales valables, ce dont nous voudrions dire quelques mots maintenant.

CRITIQUE DE NOTRE EXPERIENCE

Cette critique portera sur les méthodes de travail et sur les résultats.

A propos des méthodes, on retiendra :

- l'ELABORATION DU QUESTIONNAIRE UTILISE
- l'OBSERVATION ET L'APPRECIATION DES SIGNES RECHERCHES
- LE TRAITEMENT DES RESULTATS.

POUR LE QUESTIONNAIRE - L'établissement d'une série de critères d'appréciation avait pour but de pouvoir disposer d'un langage commun pour les deux expériences parallèles. De plus, ce questionnaire était indispensable pour essayer de chiffrer

les résultats et, sans prétentions statistiques, de les transcrire sous forme de tableaux et schémas plus parlants.

Mais son établissement a mis en évidence certaines difficultés que nous avons essayé de contourner avec plus ou moins de bonheur. Il est difficile de traduire une réalité clinique en questions fermées qui soient unidimensionnelles donc ne laissant aucune ambiguïté dans la réponse.

Il est difficile de couvrir toute l'étendue de cette réalité clinique, certains critères n'ont pas servi, mal choisis au départ et par contre il a fallu en ajouter d'autres.

Quand il s'agissait de variables continues il a fallu choisir des intervalles de classe arbitrairement, les notres étaient assez larges pour que chaque classe compte un nombre suffisant d'unités.

Dans le groupage des critères les choix décidés ne concernaient pas toujours exactement la réalité, un malade pouvant présenter des caractères appartenant à deux groupes de signes différents. En tenir compte a entraîné des difficultés (diagnostics par exemple).

DANS L'APPRECIATION DES SIGNES

Des critiques nécessaires apparaissent après dépouillement des résultats.

Il aurait été préférable d'employer pour certaines constatations des échelles de comportement permettant plus de rigueur et d'objectivité.

De même pour apprécier les modifications psychologiques induites par le produit il aurait été judicieux d'utiliser des tests faciles à appliquer, en particulier pour l'attention, la mémoire, la rapidité, l'efficience. Il aurait été intéressant d'utiliser des placébos.

Il aurait fallu dresser des bilans encore plus fréquents de l'état des malades à l'occasion des moindres incidents du traitement, en particulier tenir compte de l'incidence de certains tfaitements différents appliqués d'urgence, auncours de la garde par exemple.

Il ressort souvent, comme nous l'avons dit plus haut, que la priorité légitimement donnée aux préoccupations thérapeutiques a perturbé les conditions de l'observation. On ne peut que se féliciter qu'il en soit ainsi, mais il faut en prendre une conscience nette.

DANS LA COLLECTE ET LE TRAITEMENT DES RESULTATS

L'utilisation des fiches à perforation marginale s'est révélée très commode. Cette technique a permis rapidité et précision et s'est avérée un révélateur impitoyable des erreurs possibles dans la notation. Elle a permis la recherche rapide et facile de correspondance entre signes à plusieurs échelons et une grande facilité de classement et de consultation des dossiers. Il est bien entendu nécessaire qu'une note clinique rédigée, complète et enrichisse les données trop impersonnelles du questionnaire.

Une dernière difficulté a surgi dans la recherche des correspondances entre groupes de signes : il n'est pas toujours facile d'isoler réellement une donnée pour la mettre en correspondance c'est-à-dire de réaliser des conditions identiques qui seules permettent des comparaisons significatives.

LA CRITIQUE DES RESULTATS

Les détails des résultats ont déjà fait l'objet de commentaires sur lesquels nous ne reviendrons pas. Mais il faut dire un mot de la comparaison des deux expériences cliniques vécues dans des conditions décrites au début.

Cette comparaison est révélatrice dans la mesure où elle a mis en évidence les difficultés d'expérimenter vraiment les qualités d'un produit donné et rien que cela.

Les deux pavillons travaillaient dans une perspective identique avec les mêmes critères, des indications très voisines, des posologies du même ordre de grandeur, la même technique d'observation et pourtant les résultats furent assez différents.

Nous insistons sur ce point, non pour revenir sur le lien connu de l'incidence des facteurs d'environnement et de la qualité de l'approche thérapeutique sur la guérison, mais plutôt (en restant sur le plan de l'appréciation des effets d'un produit), pour rappeler à quel point un jugement objectif sur l'efficacité d'un médicament est difficile surtout s'il s'agit d'un médicament psychotrope.

- C O N C L U S I O N S -

La Fluphénazine, préconisée à partir de I958 comme anxiolytique et tranquillisant par les auteurs américains qui avaient pourtant déjà noté son action dans les psychoses malgré les faibles doses employées, nous apparait en I965 à la lumière des récents travaux français et de notre propre expérience, comme devant jouer un rôle important dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques grâce aux posologies élevées permises par sa faible toxicité.

La Fluphénazine nous est apparue comme un neuroleptique très actif donnant des résultats bons ou excellents chez plus de la moitié de nos malades traités.

Son action nous a paru très efficace dans les psychoses aiguës où les résultats sont souvent spectaculaires, en particulier dans les bouffées délirantes et les états maniaques. Chez les malades aigus la rapidité d'action de la Fluphénazine a été souvent remarquable.

Son action nous semble bonne dans les psychoses hallucinatoires chroniques et elle nous parait très efficace dans le traitement des troubles du caractère chez les malades internés.

Dans les schizophrénies c'est surtout son action stimulante qui nous semble notable. Son activité antihallucinatoire nous a paru plus faible chez les schizophrènes que chez les autres malades.

Elle nous semble moins efficace dans les délires chroniques systématisés et assez décevante dans le traitement des démences.

Certaines propriétés donnent à la Fluphénazine un intérêt particulier :

- Son activité marquée dans les états dépressifs, qui est curieuse quand on considère que sa formule chimique ainsi que ses autres propriétés cliniques la placent parmi les neuroleptiques de droite de la classification de Lambert.

- Sa rapidité d'action

- La durée de ses effets lorsqu'une dose d'entretien convenable a été établie. Dans ce cas il ne semble pas y avoir d'accoutumance.
  Mais la posologie d'entretien est difficile à codifier, on constate de grandes variations individuelles.

- Sa bonne tolérance, si on l'associe systématiquement à des correcteurs des troubles extra-pyramidaux. Il convient toutefois d'être prudent chez le vieillard

- Sa possibilité d'association, en particulier avec des neuroleptiques sédatifs, qui d'une part lui permet de couvrir un très grand éventail d'indications et d'autre part diminue encore les risques d'intolérance.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur P. PICHOT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

- B I B L I O G R A P H I E -

Mme ARISTE LEBAS - HENRY, DOUILLARD, VALEN J.P.
Fluphénazine à dose élevée - Action sur un groupe de malades atteints de psychose chronique
Congrès de Marseille 1964

AYD F.S.
The treatment of anxiety and excitement in the aged.
J. Amer. Geriatric Society 1957

AYD F.S.
Fluphénazine, its spectrum of therapeutic application and clinical results in psychiatrie patients
Current Therapeutic research Vol I n° 2
Octo. 1959 page 44-48

AYD F.S.
A survey of drug induced extrapyramidal reactions
S.A.M.A. Mars 1961 page 1054-60.

BAILEY Harry R., BLOW SS, SANDES S.G.
SIQUALINE (Fluphénazine) in psychiatrie pactice. A preliminary report.
The medical Journ. of Australia Scène 1960

BARSA Joseph A. SAUNDERS John C.
Fluphénazine use with Chronic Psychotic Patients
Diseases nervous System. Avril 1961

BAROIS, GAYRAL
Indications thérapeutiques
A.M.P. 1963 - III - page 458-460

BERGOUIGNAN M., DEMANGEAT M., SEILHAN A.
Une nouvelle phénothiazine, la thioridazine, au banc d'essai de la clinique psychiatrique
Société de Médecine de Bordeaux - 1960 - 137 p. 372-383.

BODI Tibor et collaborateurs
Clinical evaluation of fluphénazine in cases of anxiety and others psychoneuroses
Post. graduat Medecine - I96I page 29

BOUTILLIER H.
Sur l'utilisation de la fluphénazine (Moditen) à fortes doses dans un service de psychiatrie
62° Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française
Marseille , Sept. I964.

BUITRAGO
Fluphenazine un nuevo tranquilizante
Medicine Panammericane I96I - page I7

BURNS Robert
Ocular side effects of systemic medication north west medecine Novembre I96I page I083-I092.

CAHN M.M.
Report to the squibb Institute of Medical research I958

CAHN Milton M., LEVY Edwin S.
Tolerance dose studies with prolixin Squibb Clinical Research Notes
Sep. I959 - vol. II n° 6 page I5-I6.

CAPPIO M.
Premiers résultats cliniques sur l'utilisation de la fluphénazine
Minerva Medica I96I page 4293-4296.

CHARRIOT G., LAMBERT P.A., DELAUNEY S., MARCOU S.
La fluphénazine. A propos de deux essais cliniques en milieu psychiatriques
Congrès de Marseille

CHILDERS Robie
Controlling the cronically disturbed patient with massive phenothiazine therapy
The Am. S. of Psych. Sept. I96I page 246-247

COIRAULT
La fluphénazine à dose faible en thérapeutique psychiatrique
Semaine des Hôpitaux I962 - Page 8.484-86

COLE S.O. Clyde
Extrapyramidal side affects and clinical response to the phénothiazine. Système extra-pyramidal et neuroleptique
Col. Psych. MONTREAL I96I.

CONSEIL F.

Rapport sur la Fluphénazine
Congrès de Marseille

CREMIEUX, PACHE, FUMAROLI, DANJARD

Effet de la fluphénazine en thérapeutique psychiatrique
Société de Psychiatrie de Marseille I963.

DARLING Harry R. et collaborateurs

Fluphénazine : comparative studies dis. of new. system
Juillet I960 page 21.409-413.

DARLING Harry P.

Prolixin in hospitalized female psychiatric patients
Squibb Clinical Research Notes vol. II n° 6

DELAY, DENIKER et collaborateurs

Intérêt de l'utilisation de la fluphénazine dans le traitement des états schizophréniques
A.M.P. I963 - 3 - page 452-457

DENZEL H. Alfred

Fluphenazine in the treatment of Psychotic patients
Journal of clinical and experimental psychopathology and quarterly review of psychiatry et neurology
Vol. XX ii number I marc. I96I page 34-37

FORREST Fred, MASON Aaron

A rapide semi qualitative urine color test for piperazine linked phenothiazine drugs
Clinical Notes I959

FORREST Fred, MASON Aaron

Review of rapid urine test for phenothiazine and related drugs
The am. J. of Psychiatry - Octobre I96I - II8-4 300-7

FOUKS L. et collaborateurs

La fluphénazine. Ses indications thérapeutiques
A.M.P. I96I, I.572

FOUKS L., PERIVIER M., MORIN M., PROGER M., LERNE M.

Utilisation clinique de la fluphénazine
Congrès de Marseille

FOUKS L.

Rapport sur l'essai clinique de la fluphénazine
A.M.P. I96I - 2. page 577-578

FREED J.E.

Schizophrenia and other mental desorders treated with proloxin
Squibb Clin. Res. notes 2 Sept. I959

FREYHAN F.A.

Therapeutic implications of new phenothiazine compoud
A.M.S. Psychiatric I959 II5 577.

GAYRAL L.

Rapport d'expertise clinique de la trifluméthazine hydrochloride.
Aout I96I.

GAYRAL L., PUYELO R., ROUX G.

Emploi de la fluphénazine à dose journalière importante dans le traitement des états psychotiques
Congrès de Marseille

GAYRAL L.

Notes sur la fluphénazine en psychiatrie
A.M.P. I962 - 3 - page 567-57I

GOLDMAN Douglas

Prolixin in the treatment of psychotic symptoms
Squibb Clinical Research note 2
Sept. I959 - pages I4-I5

GRAY William D.

A clinical evaluation of fluphénazine international record oe medecine Juin I960, I73, Page 375-379

GRAY William D.

Clinical evaluation of prolixin (preliminary report).

CRIZAUD

Indications nouvelles de la fluphénazine en psychiatrie
Thèse Bordeaux I964.

GURTLER, GLASER

Contribution à l'étude clinique de la fluphénazine en psychiatrie
Société Moreau de Tours I962.

GURTLER

Contribution à l'experimentation de la fluphénazine
Symposium Squibb I963.

HANKOFF Léon D., MENDELSOHN Frédérick S., PALEY Herbert M.

Fluphénazine treatment in a receiving hospital setting
Diseases ot the nervous system
Aout I960, 21 (8) page 467-472.

HESELTINE

Fluphenazine in anxiety and tension LIVERPOOL I96I
Charles Birchell and Sous L.T.M.

HEWITT Mark I.

Which tranquilizer ?
The journal of the Indians State Medical Association 53 (8)
Aout I960 page 1475-1483.

HIMWICH Harold

Some drugs useful in the treatment of emotional disorders
American Practionner, digest of treatment
Aout I960 - II (8) page 687-696.

HOLT John P., WRIGHT Eleanore R.

Preliminary results with fluphenazine (proxilin) in chronic psychotic patients
Am. Sour. of Psychiatry Aout I960 page I57-I59

HOLT John, WRIGHT Eleanor

Clinical evaluation of fluphenazine in the treatment of psychotic patients Diseases of Nervous System
Sept. I96I page 513-519.

HOWELL Robert S., BROWN Harold M., GEAGHLER H. Edward

A comparison of fluphenazine, trifluoperaqine and a placebo in the context of an active treatment unit.
Journal of Nervous and Mental Diseases
Juin I96I, page 522-530.

KRUSE Walter

The relationship between the anti hallucinatory effet and extra pyram pyramidal symptoms induced by fluphénazine
(a study in 40 schizophrenics)
Current Therapy Research Vol. 3 n° 1 Janvier I96I

KURLAND Albert E. HANLOM Thomas E., OTA Kay Y.

Fluphenazine in the treatment of the hospitalized Psychiatrics patient : Diseases of the Nervous System.
Juin I96I.

LAIME M., PERIVIER E., HOUSSAIT A., LERND J., GUITTONEAU J.M.

A propos de l'utilisation thérapeutique psychiatrique du dichlorhydrate de fluphenazine (moditen)
Congrès de Marseille I964.

LAMBERT P.A., CHARRIOT G., DELAUNAY J., MARCOU G.

La fluphenazine sa place parmi les neuroleptiques incisifs
Congrès de Marseille I964.

LAMBERT, CHARLOT

Note préliminaire concernant l'utilisation du Moditen 5 Mgr chez 49 malades hospitalisés en milieu psychiatrique

LAMBERT

Essai du Moditen à doses fortes chez des malades mentaux hospita-

lisés en milieu psychiatrique

LANG F., DUCAMP J.
Essai d'utilisation d'un anxiolytique, la : fluphénazine en psychiatrie infantile
Congrès de Marseille I964.

LA VECK Gerald, CRUZ Félix de la Simundsou, (Eleonor)
Fluphenazine in the treatment of mentally retarded children with behaviour disorders Diseases of the nervous systen.21 (8)
Février I960, page 82-85.

LA VECK Gerald, BUCKLEY Phyllis
The use of psychopharmacologyc agents in retarded children with behaviour disorders S. Chronic diseases. Février I96I

LEAR Erwin
Ataraxic drugs in pre anesthetie medication blind studies in I852 Patients
Anesthesiology juillet I96I.

LE FRANCOIS J.J.
De l'intérêt du Moditen dans la réadaptation sociale du malade mental dans le cadre intra et extra hospitalier
Congrès de Marseille I964.

MARGAJ, UNAL I., UNAL J.
Essai de la Trifluopérazine
A.M.P. I963, 2, page 92-98.

MARKEY Hilda
Lazarus come forth
A program to help the patient with chronic psychosis return to living.
The New England Journal of Medecine Sept. I96I - Page 265

MASERA
Contribution à l'emploi de la fluphénazine en gériatrie
Revista Brasilera de Medecine I962 page I9.

MEDINA Carlos, KRAMER Morton D., KURLAND Albert A.
Biperiden (akineton) in the Treatment of phenothiazine induced Extra pyramidal Reactions.
J.A.M.A. Décembre I962, Vol. I82 n° II

MERCIER
Rapport d'expertise toxicologique et pharmacodynamique concernant le produit trifuméthazine hydrochloride (Fluphénazine) Squibb).
I96I.

MONROY M., MORIN J.
Contribution à l'étude de la fluphénazine.
Congrès de Marseille I964.

MORIN M.
La fluphénazine en thérapeutique
Thèse Bordeaux I964.

MORROW Laura
Fluphénazine in private psyciatric practice
Am. S. of Ps. II7 Mai I96I. Page I03I-I032.

MORROW Laura
Fluphénazine in the long term treatment of non hospitalized psychiatric patients.
The Am. Journ. of Psychiatry Avril I964, Vol. 120 n° I0

NEHLIL
Impressions cliniques sur le Moditen
Symposium Squibb I963.

NICAISE-GOURDET (Mme) et collaborateurs
Un neuroleptique majeur. Expérience clinique de la fluphénazine
La Vie médicale I963 4 page 93-I07.

NISWANDER G., Donald KARCAN Ismut
Clinical experience with Fluphénazine diseases of the nervous system.
Sept. I959, Vol. XX n° 9

PERROUTY P., SAICHAN M., LANGLOIS M.
Psychoses délirantes et fluphénazine
remarques sur le processus thérapeutique
Congrès de Marseille,I964.

POIRE R., GERARDIN J.R.
Etude clinique et électroencéphalographique longitudinale (technique polygraphique) de l'imprégnation par Fluphénazine seule.
Congrès de Marseille I964.

PRUDHOMME
Contribution à l'étude clinique du Moditen
Symposium Squibb I963.

PSYCHOPHARMACOLOGY SERVICE CENTER NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
Psychopharmacological agents used in psychiatry
Medical World News I (I9) Octobre I960
Page I2-I3.

RAMBELLI MONTANARI

Fluphenazine in the treatment of anxiety Recenti progressi in medicine
I96I, I page 30.

REZNIKOFT Léon

The use of fluphenazine (Proxilin) in rehabilitation of chronic schizophrenic patients
Am. S. Psych. II7 - Novembre I960 page 457-458

SALER-SALES E.

Fluphenazine in the treatment of anxiety associated xith various medical conditions
Medicina Y cirurgia COLOMBIE I960.

SANCHEZ MEDINA GOMEZ Salazar

Fluphenazine in the treatment of pruritus.
COLOMBIE I960

SCHMETZLER J.P., LAMAND J.C.

Association systématique de la fluphénazine et de la thioridazine
A.M.P. I962 - Page 123-133

SCHETZLER J.P., LAMAND J.C., CASSASSUCE Mlle

Association systématique de la fluphénazine et de la thioderazine à propos de 87 observations
Symposium Squibb I963.

SCHNETZLER J.P., PIERI S. Mme, LEROY D. Mme

Association systématique de trois neuroleptiques (Thioridazine - Thioproperazine - fluphénazine) à propos de 55 cas

SUAREZ GONZALEZ

Fluphenazine (Sevinol) in medical anxiety states
Medicina y cirurgica. COLOMBIE Juin I960 page 23

TAYLOR Irwing J.

Clinical evaluation of a new phenothiazine tranquilizer, fluphenazina (proxilin) the american journ. of Psych. II6 (5) Novembre I959 - page 457-458.

WEISS I.I.

Clinical evaluation of prolixin in psychotic patients
Squibb Clinical Research Sept. I959

ZOCCHI Angelo, DIMITRI Konstantin

Effects of fluphenazine Dihydrochloride in State Hospital Patients
The Illinois Medical Journal II9 (6) Juin I96I - Page 398-400.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90